



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

WAGNER SANTOS ARAÚJO

**IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NO SISTEMA
CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO
CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS**

TESE DE DOUTORADO

**Salvador
2020**

WAGNER SANTOS ARAÚJO

**IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NO SISTEMA
CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO
CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Petto.

Salvador
2020

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

A663 Araújo, Wagner Santos

Impacto do tônus autônomo no sistema cardiovascular em mulheres que utilizam ou não contraceptivos orais combinados. / Wagner Santos Araújo. – 2020.
142f.: 30cm.

Orientador: Prof^o. Dr. Jefferson Petto

Doutor em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Contraceptivos orais combinados. 2. Tônus simpátovagal. 3. Variabilidade da frequência cardíaca I. Petto, Jefferson. II. Impacto do tônus autônomo no sistema cardiovascular em mulheres que utilizam ou não contraceptivos orais combinados.

CDU: 615.8

WAGNER SANTOS ARAÚJO

“IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS”

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 31 de julho de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Ana Carla C. Souza

Profa. Dra. Ana Carla Costa de Souza
Doutora em Biologia Animal
Instituto Federal do Ceará

mariane Messias Reis Lima Silva

Profa. Dra. Mariane Messias Reis Lima Silva
Doutora em Ciências da Saúde com Ênfase em Oncologia
Fundação Antônio Prudente

Luciana Bilitário

Profa. Dra. Luciana Bilitário Macedo
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Milena Bastos Brito

Profa. Dra. Milena Bastos Brito
Doutora em Ciências Médicas
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Cristiane Maria Carvalho Costa Dias

Profa. Dra. Cristiane Maria Carvalho Costa Dias
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

A DEUS, meu Criador, meu Amigo em todos os momentos. À Ele, toda honra e toda a glória.

À minha melhor amiga e mãe Edel. Obrigado por me ajudar e ser minha referência como ser humano. Eu te amo.

À minha família. Vocês são a minha base. Amo vocês!

Agradeço ao meu Orientador, Prof. Dr. Jefferson Petto, por ter me dado a oportunidade de crescer como Pesquisador.

À profª Dra. Ana Marice, pela credibilidade dada à minha pessoa no Doutorado.

Ao Prof. Dr Giuliano Gardenghi, por sua colaboração e suporte na Pesquisa.

Às professoras: Drª Cristiane Dias, Drª Luciana Bilitário e Drª Milena Bastos – pelas considerações construtivas feitas na minha Qualificação.

E a todos que direta ou indiretamente me ajudaram na concretização desta Tese.

"Se fiz descobertas valiosas, foi mais por ter paciência do que qualquer outro talento".

Isaac Newton.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia - UNESULBAHIA

Grupo de Fisioterapia e Pesquisa Cardiovascular - GFPEC

Laboratório Gontijo – Eunápolis, BA.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

EQUIPE

Ms. Wagner Santos Araújo – Doutorando em Medicina e Saúde Humana, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Prof. Dr. Jefferson Petto – Orientador. Professor adjunto da Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

RESUMO

Introdução: A literatura tem demonstrado que o uso prolongado de contraceptivos orais combinados (COC) de baixa dosagem favorecem a instalação de doenças cardiometabólicas. Uma forma de avaliar a saúde cardiovascular é através das medidas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Por meio desta, é possível verificar o balanço autonômico cardíaco e prever o risco de futuras intercorrências.

Objetivo: Verificar se existe diferença entre o balanço simpátovagal, medido pela VFC, entre mulheres que utilizam e não utilizam COC. **Métodos:** Este é um estudo observacional, transversal, com abordagem analítica quantitativa, que contou com a participação de mulheres jovens categorizadas como irregularmente ativas pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) divididas em grupo que utiliza (GCOC) ou não (GSCOC) COC. Foram incluídas apenas mulheres com idade entre 18 e 30 anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 18,5$ kg/m² e $\leq 24,9$ kg/m², Ciclo menstrual regular, normolipídicas, Nulíparas e Circunferência Abdominal < 80 cm. A monitoração da VFC foi realizada com o frequencímetro Polar RS800CX® no domínio da frequência pelos índices: High Frequency (HF), Low Frequency (LF), Intervalos RR, Very Low Frequency (VLF) e razão LF/HF, em decúbito dorsal (DD), sedestação (SD), ortostase (OT), e sedestação com Manobra de Valsalva (SMV), com tempo de avaliação de 10 minutos para cada posição. Análise estatística: das variáveis quantitativas foi verificada a normalidade da distribuição dos dados através da análise da simetria, curtose e o Teste de Shapiro-Wilk. Em caso de distribuição normal foi utilizada média e desvio padrão com Teste T de Student bidirecional para amostras independentes. Para distribuição não normal, os dados foram representados como mediana e quartis com Teste de Mann-Whitney bidirecional para amostras independentes, julgando significativo um valor de p inferior a 5% e IC de 95%. **Resultados:** 30 mulheres foram selecionadas para esta pesquisa sendo 12 alocadas no GCOC e 18 no GSCOC. O IPAQ demonstrou que 50% de cada grupo foram classificados como irregularmente ativos tipo A e 50% irregularmente ativos tipo B. As variáveis antropométricas e hemodinâmicas foram similares entre os grupos ($p > 0,05$). Sobre a avaliação da VFC, durante a fase de Sedestação o GCOC apresentou maior valor pela razão LF/HF (IC: 1,01-2,01 versus 0,98-1,06, $p = 0,04$) e HF em Ortostase (86-652 versus 405-995, $p = 0,02$) quando comparados ao GSCOC. Avaliando a diferença entre as medidas de VFC durante a troca de posição, a Razão LF/HF demonstrou aumento mais significativo para a troca do DD para SD ($p < 0,01$). **Conclusão:** embora não tenhamos encontrado diferença significativa entre a VFC dos dois grupos em todas as posições, a análise de tendência das medianas nos levou a aventar a hipótese de que mulheres que utilizam COC tem maior atividade simpática e menor atividade parassimpática em ortostase quando comparadas as suas congêneres sem uso de COC.

Palavras-chave: Contraceptivos orais combinados. Tônus simpátovagal. Variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: The literature has shown that the prolonged use of low-dose combined oral contraceptives (COC) favors the onset of cardiometabolic diseases. One way to assess cardiovascular health is through measures of heart rate variability (HRV). Through this, it is possible to check the cardiac autonomic balance and predict the risk of future complications. **Objective:** To verify if there is a difference between the sympathovagal balance, measured by HRV, between women who use and do not use COC. **Methods:** This is an observational, cross-sectional study with a quantitative analytical approach, with the participation of young women categorized as irregularly active by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) divided into groups that they use (GCOC) or not (GWCO) COC. Only women aged between 18 and 30 years were included, Body Mass Index (BMI) ≥ 18.5 kg / m² and ≤ 24.9 kg / m², Regular menstrual cycle, normolipids, Nulliparous and Abdominal Circumference <80 cm. HRV monitoring was performed with the Polar RS800CX® frequency meter in the frequency domain using the following indices: High Frequency (HF), Low Frequency (LF), RR Interval, Very Low Frequency (VLF) and LF / HF ratio, in the supine position (SP), sedation (SD), orthostasis (OT), and sedation with Valsalva Maneuver (SMV), with an evaluation time of 10 minutes for each position. Statistical analysis: from the quantitative variables, the normality of the data distribution was verified through the analysis of symmetry, kurtosis and the Shapiro-Wilk test. In case of normal distribution, mean and standard deviation were used with two-way Student's T-Test for independent samples. For non-normal distribution, data were represented as median and quartiles using the bidirectional Mann-Whitney test for independent samples, considering a p value of less than 5% to be significant and 95% CI. **Results:** 30 women were selected for this research, 12 of which were allocated to the GCOC and 18 to the GWCO. The IPAQ demonstrated that 50% of each group was classified as irregularly active type A and 50% irregularly active type B. The anthropometric and hemodynamic variables were similar between the groups ($p > 0.05$). Regarding the assessment of HRV, during the Sedation phase, the GCOC showed a higher value for the LF / HF ratio (CI: 1.01-2.01 versus 0.98-1.06, $p = 0.04$) and HF in Orthostasis (86-652 versus 405-995, $p = 0.02$) when compared to the GWCO. Assessing the difference between HRV measurements during position changes, the LF / HF ratio demonstrated a more significant increase for the change from SP to SD ($p < 0.01$). **Conclusion:** although we have not found a significant difference between the HRV of the two groups in all positions, the trend analysis of the medians leads us to suggest the hypothesis that women who use COC have greater sympathetic activity and less parasympathetic activity at orthostasis when compared to their counterparts without using COC.

Keywords: Combined oral contraceptives. Sympathovagal tone. Heart rate variability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Controle do Sistema Nervoso Autônomo na transição do repouso para o exercício. Redução da atividade parassimpática e progressivo aumento da atividade simpática.	24
Figura 2 - Tacograma de um adulto jovem (A) e de um recém-nascido (B), ambos normais. A variabilidade da frequência cardíaca no painel B está consideravelmente menor, ao ser comparado com o painel A.....	25
Figura 3 - Métodos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.	28
Figura 4 - Análise Espectral de frequências referentes a um adulto jovem (A) e de um recém-nascido (B), ambos normais. Proporcionalmente, a variável de alta frequência (HF) está bem mais diminuído no recém-nascido (ver setas) bem como a potencial total.	30
Figura 5 - Freqüencímetro Polar RS800CX® no canto superior direito, monitor de conexão infravermelho – Infrared Data Association (IrDA) Polar®, do lado esquerdo e cinta elástica Polar® na parte inferior.....	39
Figura 6 - Etapas do monitoramento contínuo da variabilidade da frequência cardíaca.....	41
Figura 7 - Fórmula de n_1	43
Figura 8 - Fórmula de n_2	43
Figura 9 - Fluxograma do estudo: Impacto do tônus autonômico no sistema cardiovascular em mulheres que utilizam ou não contraceptivos orais combinados, 2020.	46
Figura 10 - Teste de Mann-Whitney bidirecional. Mediana e intervalos interquartis em diferentes posições para a razão LF/HF.....	50
Figura 11 - Comportamento das medianas dos Grupos com e Sem uso do Contraceptivo Oral Combinado para a razão LF/HF nas diferentes posturas.	51
Figura 12 - Comportamento das medianas dos Grupos com e Sem uso do Contraceptivo Oral Combinado para a medida HF nas diferentes posturas.	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índices que permitem realizar cálculos para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no Domínio do Tempo.....	29
Tabela 2 - Variáveis Espectrais com valores correspondentes das faixas de frequência e significado fisiológico de cada variável	30
Tabela 3 - Características e exame físico das mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não Contraceptivos Orais Combinados.....	47
Tabela 4 - Nível de atividade física das participantes analisado pelo International Physical Activity Questionnaire	47
Tabela 5 - Lista de voluntárias e seus respectivos contraceptivos	48
Tabela 6 - Comparação intergrupo dos deltas da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não contraceptivos orais combinados.....	48
Tabela 7 - Avaliação intergrupo da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não contraceptivos orais combinados	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVCs	Acidentes Vasculares Cerebrais
Bpm	Batimentos por minuto
Cm	Centímetro
CO	Contraceptivo Oral
COC	Contraceptivos Orais Combinados
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DD	Decúbito Dorsal
DF	Domínio da Frequência
DMII	Diabetes Mellitos II
DP	Desvio Padrão
Drosp	Drospirenona
DT	Domínio de Tempo
ECG	Eletrocardiograma
Etl	Etinilestradiol
FC	Frequência Cardíaca
FFT	Transformada Rápida de Fourier
Gest	Gestodeno
GJ	Glicemia em jejum
GLUTs	Proteína Transportadora de Glicose
GCOC	Grupo que utiliza Contraceptivo Oral Combinado
GSCOC	Grupo que não utiliza Contraceptivo Oral Combinado
HDL	High Density Lipoprotein – Lipoproteína de alta densidade
HF	High Frequency = Alta frequência
Hz	Hertz
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IES	Instituição de Ensino Superior
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire = Questionário Internacional de Atividade Física
IrDA	Infrared Data Association = Associação de fabricantes responsável

	por desenvolver o padrão usado nos transmissores infravermelhos
IRSS I	Receptor de Insulina Tipo I
IRSS II	Receptor de Insulina Tipo II
Kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
LDL	Low Density Lipoprotein – Lipoproteína de baixa densidade
Lev	Levonorgestrel
LF	Low Frequency = Baixa frequência
LF/HF	Low Frequency/High Frequency = Alta frequência dividida pela baixa frequência
µg ou mcg	Micrograma
Mg	Miligrama
mmHg	Milímetros de Mercúrio
ms ²	Milissegundos ao quadrado
MV	Manobra de Valsalva
N	Número
n.u.	Unidades normalizadas
OMS	Organização Mundial de Saúde
OT	Ortostase
P	Probabilidade de Significância
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
pNN50	Porcentagem de iR-R adjacentes com diferença de duração superior a 50ms
Power	Poder
PSD	Power Spectral Density / Densidade Espectral de Potência
q 1	Primeiro quartil
q 3	Terceiro quartil
rMSSD	ou Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R
rqMDS	normais adjacentes, menos 1, expressa em milissegundos
RR ou iRR	Intervalos R-R
SD	Sedestação
SDV	Sedestação com Manobra de Valsalva
SDANN	Desvio padrão das médias do RR normais a cada 5 minutos

SDNN	ou	Desvio padrão da média aritmética de todos os iR-R normais,
DPNN		expresso em milissegundos
SDNN-i		Média de desvios padrões dos iR-R normais a cada 5 minutos
SNA		Sistema Nervoso Autônomo
SUS		Sistema Único de Saúde
TCLE		Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG		Triglicérides
TNF- α		Tumor Necrosis Factor alpha = Fator de Necrose Tumoral <i>Alfa</i>
TEV		Tromboembolismo Venoso
Vs		Versus
VFC		Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLDL		Very Low Density Lipoprotein = Lipoproteína de muita baixa densidade
VLF		Very Low Frequency = Muito baixa frequência
VR		Volume Residual
ULF		Ultra Low Frequency = Ultra baixa frequência

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

%	Porcentagem
σ_1	Desvio padrão do grupo 1 (GCOC)
σ_2	Desvio padrão do grupo 2 (GSCOC)
Δ	Diferença da média entre os grupos
K	Razão entre n_1/n_2
$Z_{1-\alpha/2}$	Valor de Z bilateral
$Z_{1-\beta}$	Poder

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVO	19
3	REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1	Contraceptivos orais combinados	20
3.2	Efeitos adversos dos contraceptivos orais combinados	21
3.3	Frequência Cardíaca e a Variabilidade da Frequência Cardíaca	23
3.4	Variabilidade da Frequência Cardíaca e Doenças Cardiovasculares e Metabólicas	25
3.5	Métodos de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca	27
3.5.1	Métodos de Análise não Lineares	28
3.5.2	Métodos de Análise Lineares	29
3.6	Mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca	31
3.7	Manobra de Valsalva e Alterações Posturais como estímulos da função autonômica cardiovascular	32
4	METODOLOGIA	33
4.1	Desenho do Estudo	33
4.2	Variáveis	33
4.3	Local do Estudo	33
4.4	População Alvo	33
4.5	População Acessível	33
4.6	Crítérios de Elegibilidade	34
4.6.1	Crítérios de Inclusão	34
4.6.2	Crítérios de Exclusão	34
4.7	Descrição do Instrumentos de Coleta de Dados	34
4.8	Procedimentos de Coleta de Dados	37
4.8.1	Protocolo de Coleta	37
4.8.1.1	<i>1ª Etapa</i>	37
4.8.1.2	<i>Termo de Consentimento e aplicação de Questionário Padrão e Exame Físico</i>	37
4.8.1.3	<i>2ª Etapa</i>	38
4.9	ANÁLISE DE DADOS	41
5	Estimativa Amostral	43
5.1	Tabulação e Análise Estatística dos Dados	44
6	ASPECTOS ÉTICOS	45
7	RESULTADOS	46
8	DISCUSSÃO	52
9	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	55
10	POSSIBILIDADES DE ESTUDOS FUTUROS	56
11	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICES	64
	ANEXOS	90

1 INTRODUÇÃO

As Nações Unidas reportaram que em 2019 o número de mulheres em idade reprodutiva fazendo uso de métodos contraceptivos foi superior a 920 milhões.⁽¹⁾ Dentre as possibilidades ofertadas de anticoncepcionais existem os Contraceptivos Orais (CO), que representam a quarta opção mais utilizada, contabilizando 151 milhões de mulheres no mundo.⁽¹⁾

Desde o início da sua comercialização, os CO passaram por diversas formulações, isto porque, inicialmente o uso de CO estava fortemente associado a eventos tromboembólicos.⁽²⁾

Na tentativa de minimizar esse efeito, novas formulações foram sendo empregadas, com adição de progestinas e diminuição da dosagem do etinilstradiol, dando origem aos CO combinados (COC). No entanto, alguns estudos recentes ainda apontam que mulheres em uso de COC apresentam maior risco cardiovascular quando comparadas a mulheres que não fazem uso desse fármaco.^(2,3)

Em 2018, um estudo publicou um estudo observacional que investigou os níveis de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) Oxidada em mulheres jovens que faziam uso de COC. Os resultados da pesquisa mostram que os valores de LDL oxidada é maior em mulheres em uso de COC quando comparadas a mulheres que não utilizam COC.⁽⁴⁾ Outros estudos prévios, de similar metodologia, apontam que mulheres em uso de COC apresentam maior lipemia pós-prandial⁽⁵⁾ e inflamação subclínica⁽⁶⁾ e pior perfil lipídico quando comparada a suas congêneres sem uso de COC.⁽⁵⁾ Esses achados levantam a hipótese de que outras variáveis que servem como marcadores de risco cardiovascular podem estar alteradas também nessa população, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Entre os avanços tecnológicos para o estudo do sistema cardiovascular, está a avaliação da VFC. Os equipamentos para avaliação variam desde materiais validados para a pesquisa até instrumentos portáteis capazes de se conectar à dispositivos móveis (*Smartphones*).⁽⁷⁾

A VFC é um método não invasivo capaz de determinar os níveis de interação entre o sistema nervoso autônomo e o coração, mais especificamente, demonstrando o balanço simpátovagal cardíaco. O controle das funções inotrópicas e cronotrópicas pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) permitem a manutenção do

débito cardíaco ideal, seja no exercício ou em repouso.⁽⁸⁾

Além disso, a relação entre as sinalizações simpática e parassimpática necessitam de um ponto de equilíbrio. Esta relação é demonstrada pela mensuração dos componentes simpático e parassimpático com o uso de um cardiofrequencímetro capaz de registrar o tempo entre cada intervalo R-R no traçado eletrocardiográfico, sendo a maior padronização destas distâncias um indicativo de baixa VFC, uma caracterização da predominância da descarga simpática.⁽⁸⁾

A predominância da função simpática sobre o corpo, principalmente sobre o sistema cardiovascular, é um fator preditor de morte. Em 2017 um estudo de coorte com 11.715 participantes, seguidos por 19 anos, demonstrou que a redução na VFC, está intimamente relacionada a maior incidência de fibrilação atrial, que podem levar a insuficiência cardíaca e aumentam o risco de demência por acidente vascular encefálico e morte súbita.⁽⁹⁾ Além disso, um estudo de revisão sistemática com metanálise envolvendo aproximadamente 22 mil participantes verificou que em população com baixa VFC os riscos de eventos cardiovasculares aumentam de 30 a 45% quando comparados aos seus pares com maior variabilidade.⁽¹⁰⁾

Apesar dos resultados de pesquisas já mencionados envolvendo o uso da VFC, a literatura atual não dispõe de tal avaliação para mulheres em uso de COC. Assim, o objetivo deste trabalho é verificar se existe diferença entre o balanço simpátovagal de mulheres que utilizam e não utilizam COC.

Diante do exposto surge a pergunta motriz deste estudo: Existe diferença entre o balanço simpátovagal, medido pela VFC, entre mulheres que utilizam e não utilizam COC?

2 OBJETIVO

Verificar se existe diferença entre o balanço simpátovagal, medido pela VFC, entre mulheres que utilizam e não utilizam COC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Esta seção foi dividida em sete partes: 3.1) Anticoncepcionais hormonais orais combinados; 3.2) Efeitos adversos dos contraceptivos orais combinados 3.3) Frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca; 3.4) Variabilidade da frequência cardíaca e doenças cardiovasculares e metabólicas. 3.5) Métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca; 3.6) Mensuração da variabilidade da frequência cardíaca; e 3.7) Manobra de Valsalva e alterações posturais como estímulos da função autonômica cardiovascular.

3.1 Contraceptivos orais combinados

O método de anticoncepção é uma abordagem bastante efetiva para o controle da gravidez utilizada por mulheres de todo o mundo. Na atualidade, há métodos anticoncepcionais no comércio, sendo o COC o tipo de método que é mais usado. O COC tem a sua classificação conforme a composição do hormônio, dose e tipo hormonal. Em relação à composição do hormônio, o mesmo divide-se em método isolado, que apresenta em sua formulação unicamente a progesterona, e o método combinado, que contém na fórmula uma progesterona e um estrógeno.⁽¹¹⁾

Os COC configuram como o método contraceptivo mais usado em todo o mundo, sendo estimado um número de 100 milhões de mulheres que fazem a utilização desta forma de contracepção. Os COC são caracterizados como um dos métodos com mais alta eficácia, com falha inferior a 1% quando utilizado corretamente.⁽¹²⁾

No Brasil estima-se que quase 27% das mulheres em idade reprodutiva façam uso de COC⁽¹²⁾. Os COC são classificados em primeira, segunda e terceira geração, e podem ser categorizados em monofásicos, bifásicos e trifásicos. Os monofásicos apresentam cartelas de 21, 24 ou 28 comprimidos - todos apresentando a mesma dosagem de hormônios e composição; já os bifásicos são divididos em duas fases quanto a dosagem, mas apresentam a mesma composição. Por sua vez, as pílulas trifásicas são divididas em três fases e possuem dosagens hormonais diferentes.⁽¹³⁾

As pílulas mais usadas na atualidade são as do tipo monofásicas. As fórmulas mais antigas (de primeira geração) apresentavam em sua composição mestranol (estrógeno) e noretisterona (progestogênio) - pílulas não mais veiculadas. As

fórmulas de segunda geração têm em sua composição o levonorgestrel (progesterona) e etinilestradiol (estrógeno) em dosagens que variam de 30 a 50µg, com distribuição pelo Sistema Único de Saúde (SUS).⁽¹³⁾

Por fim, as pílulas de terceira geração são as mais usadas e exibem o etinilestradiol em dosagens iguais ou inferiores a 30µg e apresentam progestógenos mais contemporâneos tais como Ciproterona, Gestodeno, Desogestrel e Drospirenona.⁽¹³⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece que as pílulas sejam compostas na sua formulação de baixa dosagem⁽¹⁴⁾. Atualmente as pílulas podem apresentar-se com dosagens de etinilestradiol de 50mcg, 35mcg, 30mcg, 20mcg e 15mcg.⁽⁵⁾

Em determinadas circunstâncias, a utilização de COC por mulheres que apresentam alguns hábitos ou características biológicas podem ocasionar riscos para sua saúde. A utilização abusiva de álcool e tabaco, assim como presença de índice de massa corpórea (IMC) acima de 30kg/m², tratam-se de fatores que potencializam ou depletam da atuação do COC modificando a sua segurança e mecanismo de efetividade. A relação entre o risco e o benefício para a mulher com o uso de CO necessita de uma avaliação profissional, uma vez que enfermidades pré-existentis tais como a hipertensão arterial sistêmica, eventos tromboembólicos ou cardíacos, podem também elevar os riscos conferidos pelos CO.⁽¹¹⁾

3.2 Efeitos adversos dos contraceptivos orais combinados

Os COC apresentam eficácia e praticidade, entretanto, seus efeitos colaterais relacionados ao risco de diferentes doenças tem sido debatidos desde a sua iniciação no ano de 1960. Define-se por efeito adverso qualquer ação reativa do fármaco que não se associa com a principal atuação do mesmo. Os COC podem ocasionar várias reações adversas, como: alterações do sistema imunológico, nutricionais, psiquiátricas, metabólicas, vasculares, gastrintestinais, oculares, cutâneo-subcutâneas, hepatobiliares, renais/urinárias, do aparelho auditivo, do sistema reprodutor e do sistema nervoso central.⁽¹⁵⁾

Um estudo de revisão sistemática de literatura (Guideline), com 86 artigos incluídos, sobre os contraceptivos hormonais combinados e o risco de tromboembolismo venoso (TEV) inferiu que ainda que esse seja raro na população

de mulheres jovens com idade fértil (1 a 5 / 10.000 mulheres / ano), os CO elevam o risco de TEV.⁽¹⁶⁾

Além dessa questão, o etinilestradiol ocasiona modificações na cascata de coagulação, elevando os fatores: VII, VIII, IX, X, XII, XIII e fibrinogênio; tornando maior a geração de trombina. Isso corrobora para o desencadeamento de acontecimentos tromboembólicos venosos e arteriais.⁽¹⁷⁾

Estudos transversais apontam modificações desfavoráveis de diversos parâmetros ao comparar mulheres que utilizam ou não CO. Do ponto de vista metabólico, sabe-se que a presença de alteração do perfil lipídico, estresse oxidativo e hiperglicemia podem ampliar o risco de DCV promovidas pela lesão do endotélio vascular.⁽¹⁸⁾ Neste sentido, alguns estudos já demonstraram modificações desfavoráveis destas variáveis na presença dos CO.⁽⁴⁻⁶⁾

Nos últimos anos, estudiosos verificaram a presença de triglicerídeos e colesterol total, em especial o LDL, aumentados em mulheres que fazem uso de COC. A lipotoxicidade promovida pelo balanço irregular do controle lipídico tem relação direta com a gênese da placa aterosclerótica. De forma isolada, a presença de triglicerídeos, ácidos graxos não esterificados e/ou LDL aumentados, assim como os baixos valores de Lipoproteína de alta densidade (HDL), são capazes de lesar a parede endotelial por meio de aumento do estresse oxidativo, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e inibição de outras funções protetoras atribuídas ao endotélio.⁽¹⁹⁾ Além disso, a inflamação subclínica, caracterizada pela presença de marcadores na ausência de sintomas, também tem sido demonstrada.⁽⁴⁻⁶⁾ Juntas, inflamação e perfil lipídico alterado, contribuem para instalação de placas ateroscleróticas, hipertensão arterial sistêmica e resistência insulínica, que pode levar ao Diabetes Mellitus tipo II (DMII).⁽²⁰⁾

Um evento pródrómo a manifestação do DMII é a resistência insulínica. Caracteriza-se pelo bloqueio dos receptores de insulina IRSS I e II, cuja função é realizar uma sinalização para o deslocamento dos transportadores de glicose (GLUT's) em direção a parede celular. A falha na condução deste mecanismo pode ocorrer na presença de inflamação e/ou estresse oxidativo, e uma estratégia fisiológica desempenhada pelo organismo é o aumento da liberação de insulina pelas células beta-pancreáticas.⁽¹⁸⁾

O estudo de Seixas et al., 2019, envolvendo grupos de mulheres que fazem ou não o uso de COC, demonstrou que mulheres em uso ativo do fármaco

apresentam menor sensibilidade à insulina. Além disso, foi verificada maior produção de insulina como mecanismo compensatório.⁽¹⁹⁾ Wang e colaboradores⁽²¹⁾ em seu estudo de característica transversal e longitudinal constataram que apesar das mudanças evidentes no perfil lipídico e inflamatório destas mulheres, a cessação do uso é capaz de reverter tais alterações.

Apesar disso, o estudo de coorte com seguimento de 15 anos, publicado em 2012, não foi capaz de relacionar o risco de AVC e infarto do miocárdio com o uso de COC.⁽²²⁾ Posteriormente, um segundo estudo de coorte sobre o uso de CO foi publicado em 2014 e teve o acompanhamento de aproximadamente 122 mil mulheres durante 36 anos; e novamente, os resultados não foram capazes de demonstrar diferenças nas causas de morte proporcionadas pela utilização de CO, sendo os valores relacionados a doenças cerebrovasculares, câncer de ovário e mama considerados limítrofes.⁽²³⁾ Embora os estudos transversais levantem a hipótese de que mulheres em uso de CO tem maior risco de eventos tromboembólicos e DCV do que as que não utilizam CO, investigações longitudinais, demonstram que não existe diferença no risco entre esses dois grupos. No entanto, estudos de caso-controle e ensaios clínicos randomizados poderão responder melhor essa questão que ainda gera discussão e controvérsia.

3.3 Frequência Cardíaca e a Variabilidade da Frequência Cardíaca

O sistema cardiovascular é controlado, em parte, pelo sistema nervoso autônomo (SNA), o qual provê nervos ascendentes e descendentes ao órgão cardíaco através de terminações simpáticas por todo o músculo do coração, e terminações vagais ao nodo sinusal, o nódulo atrioventricular e o miocárdio atrial. O controle neural está associado à frequência cardíaca e também à atividade reflexa barorreceptora. Partindo da condução aferente, por meio de uma interação complexa estimulatória e inibitória, respostas do sistema simpático e vagal alteram a FC, numa adaptação às precisões de cada momento.⁽²⁴⁾

A elevação da FC é consequência de maior atividade simpática e de uma menor atividade vagal, e sua redução depende fundamentalmente do predomínio da atividade parassimpática.⁽²⁴⁾ A Figura 01 esquematiza o processo de troca da predominância de estímulo do repouso ao exercício máximo.

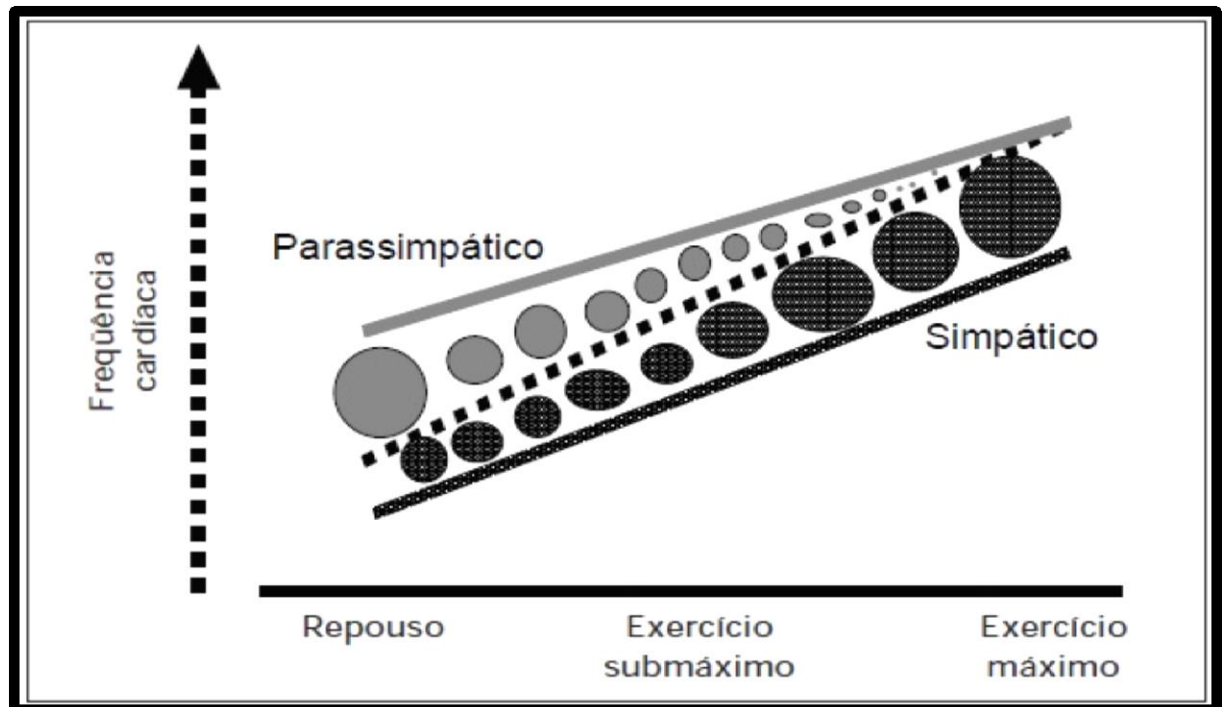


Figura 1 - Controle do Sistema Nervoso Autônomo na transição do repouso para o exercício. Redução da atividade parassimpática e progressivo aumento da atividade simpática.

Fonte: Almeida & Araújo, 2003.⁽²⁵⁾

O coração, com relação à sua frequência de batimentos, não age de forma completamente padronizada. Uma complexa interação entre o coração, sistema nervoso, alterações hormonais, hemodinâmicas e ambientais acarretam em uma alternância no tempo de cada batimento. Esse sistema de funcionamento permite ao sistema cardiovascular responder a estímulos diversos (fisiológicos e patológicos) no intuito de manter a irrigação adequada de órgãos nobres como o cérebro, os pulmões, rins e o próprio coração.⁽²⁶⁾

Sabe-se que a influência da estimulação ou inibição das fibras nervosas parassimpáticas regulam o ritmo característico e independente do nodo sinusal e da contratilidade do miocárdio. A utilização de um eletrocardiograma (ECG) como ferramenta de auxílio (Figura 02) permite observar a interação entre as eferências que resulta em oscilações da FC e dos intervalos R-R (iR-R), intitulada VFC.⁽²⁷⁾

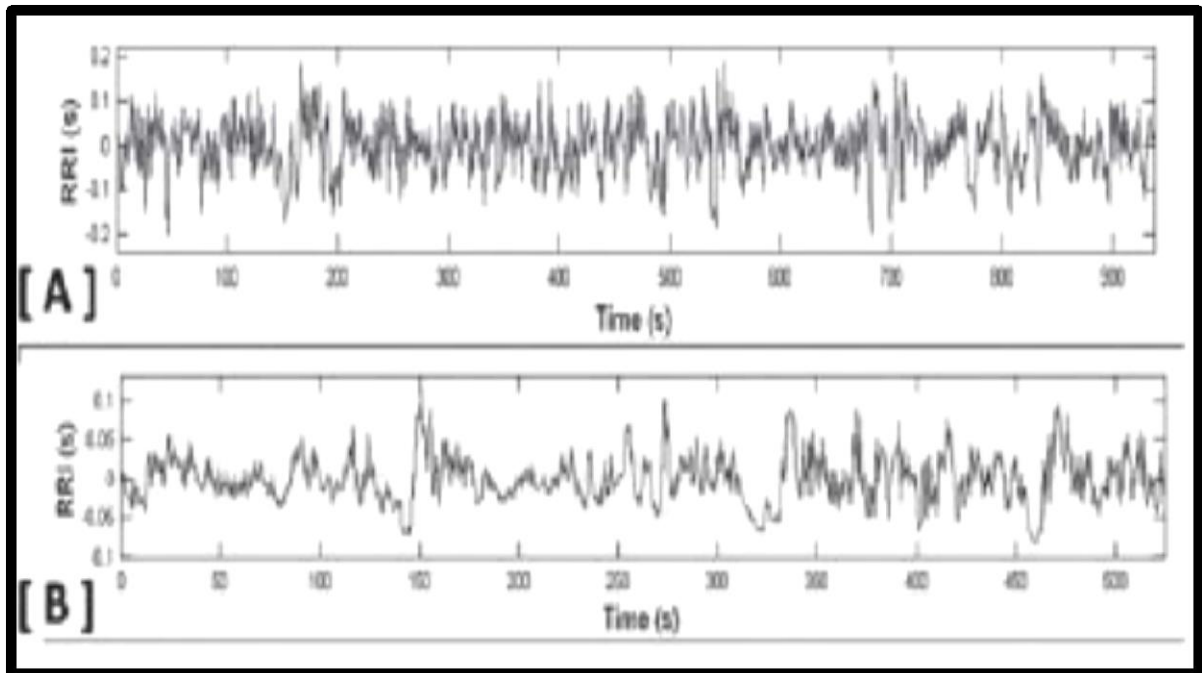


Figura 2 - Tacograma de um adulto jovem (A) e de um recém-nascido (B), ambos normais. A variabilidade da frequência cardíaca no painel B está consideravelmente menor, ao ser comparado com o painel A.

Fonte: Vanderlei et al., 2009. ⁽²⁴⁾

A VFC representa as flutuações temporais entre as contrações ventriculares. As variações do tempo entre os intervalos R-R (milissegundos) do ECG dependem da modulação do Sistema Nervoso Autônomo. A VFC pode ser considerada como a diferença entre o tempo dos batimentos consecutivos e, quanto maior esta medida, maior a variabilidade. Em linhas gerais, a atividade simpática exacerbada ou parassimpática diminuída corroboram para a diminuição da VFC e está associada a piores prognósticos. ^(9,26)

3.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca e Doenças Cardiovasculares e Metabólicas

A VFC é um recurso capaz de indicar alterações na interação cardiovascular e neurológica, que representam fator de risco para acidente vascular encefálico, fibrilação atrial e morte súbita. Em linhas gerais, o aumento da sinalização simpática ou diminuição parassimpática incorre em diminuição da VFC que está atrelada aos possíveis desfechos supracitados. Portanto, este é um método que pode ser aplicado como estratégia para triagem de fatores de risco. ^(9,28)

A revisão conduzida por Sessa e colaboradores ⁽²⁹⁾ destacou que o valor

diminuto para VFC é um fator independente para morte súbita, que representa 25% das causas de morte com origem cardíaca. Ainda neste cenário, o estudo de Orban *et al.*, 2017, inferiram que pacientes em unidades de terapia intensiva, sob admissão por causa cardiovascular, representam 40% dos óbitos como considerados inesperados.³⁰⁾

Dentre os avanços de monitoração de pacientes em unidades de terapia intensiva, o uso de métodos não lineares da avaliação da VFC permitiu a antecipação de eventos de morte súbita em 4 minutos. A estratégia desenvolvida por Fujita e colaboradores, 2016⁽³¹⁾ permite classificar o comportamento da variabilidade como normal ou de risco, apontando possíveis casos com uma precisão de mais de 94%, o que garante aos profissionais maior tempo de preparo para atuação e aumentam as chances de intervenção efetiva.

Condições como a insuficiência cardíaca crônica e o infarto agudo do miocárdio também apresentam repercussões sobre a VFC e os valores diminuídos refletem condições mais graves da doença e risco de morte.^(29,32) Pensando no aspecto preventivo, um dos instrumentos utilizados para mensurar o risco de doenças cardiovasculares é o escore de risco de Framingham. Trata-se de um instrumento mundialmente aceito que estabelece um valor de risco a partir de variáveis como sexo, idade, pressão arterial sistólica e perfil lipídico. Jelinek e colaboradores, 2013⁽³³⁾ conduziram um estudo que relacionou os valores do escore com as medidas de VFC e, novamente, pessoas com maior risco avaliado pelo escore de Framingham apresentaram menor VFC.

A hipertensão arterial sistêmica, doença de característica assintomática, está presente em um terço da população brasileira.⁽³⁴⁾ Segundo a sétima diretriz brasileira de Hipertensão, a mesma é responsável por contribuir com 50% das mortes por doenças cardiovasculares e, ainda assim, negligenciada.⁽³⁵⁾

Ao comparar a VFC de hipertensos como seus pares normotensos de mesma idade, percebe-se uma resposta diminuída da modulação parassimpática. A pesquisa de Menezes Junior e colaboradores, 2004.⁽³⁶⁾ realizou a comparação destes dois grupos com hipertensos tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina II, encontrando maior variabilidade no grupo que faz uso do fármaco.

Do ponto de vista metabólico, o diabetes Mellitus tem sido extensamente estudado quanto à disfunção autonômica. A VFC é menor nesta população quando

comparada a grupos sem diabetes ou mesmo pré-diabéticos.⁽³⁷⁾ O estudo publicado em março de 2020 baseado na população de Maastricht (Holanda), reportou que mesmo a população de pré-diabéticos já apresentam alteração da modulação autonômica cardíaca, o que reforça a necessidade de atenção em estágios iniciais da doença.⁽³⁸⁾

Ao associar outras doenças ao diabetes, a resposta autonômica pode estar ainda mais deprimida, como é o caso da Hipertensão arterial sistêmica.⁽³⁹⁾ O estudo de Bassi e colaboradores 2018⁽³⁹⁾ com grupos de diabéticos tipo II portadores ou não de hipertensão demonstrou diferença nos índices de Intervalo R-R médio e parâmetros não lineares de avaliação da VFC, de forma que pacientes diabéticos hipertensos apresentaram menores valores de variabilidade. Desta forma, entende-se que a hipertensão, outrora citada como fator capaz de reduzir a VFC em população dita saudável, amplifica os efeitos sobre a modulação autonômica cardíaca em diabéticos.

As mudanças da variabilidade no diabetes não estão restritas aos momentos de repouso. Como já foi citado anteriormente, durante o esforço físico existe retirada do componente parassimpático e aumento da expressão simpática, cuja finalidade é o aumento da frequência e força de contração do músculo cardíaco. Porém, ao comparar indivíduos com ou sem diabetes do tipo I ou II, a resposta da variabilidade torna-se significativamente menor no grupo diabético. Além disso, a redução na VFC foi influenciada pela intensidade do esforço, o que transmite um alerta para a prescrição de exercício físico nessa população.^(40,41)

A obesidade, doença comum em pacientes com DMII, é outra condição que de forma isolada pode impactar o controle autonômico cardíaco. Já foi constatada correlação positiva entre os valores aumentados de adiposidade central e menor VFC.⁽⁴²⁾ Estes achados, junto às demais colocações sobre condições patológicas já instaladas e o risco de comorbidades, reforçam a necessidade de uma avaliação preventiva em possíveis grupos de risco do ponto de vista cardiometabólico.

3.5 Métodos de Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Agrupadas em métodos conceituados como lineares e não lineares, várias medidas de análise podem ser usadas para a avaliação da VFC. Os métodos chamados de não lineares são baseados na Teoria do Caos (são fenômenos

considerados altamente irregulares, mas que não ocorrem ao acaso); estes são muito complexos e ainda são investigados. Já os métodos chamados de lineares, são dois tipos quanto à apreciação da VFC: análise do domínio do tempo e a análise do domínio da frequência.⁽²⁶⁾ Os métodos lineares e não lineares estão disponíveis na Figura 03.

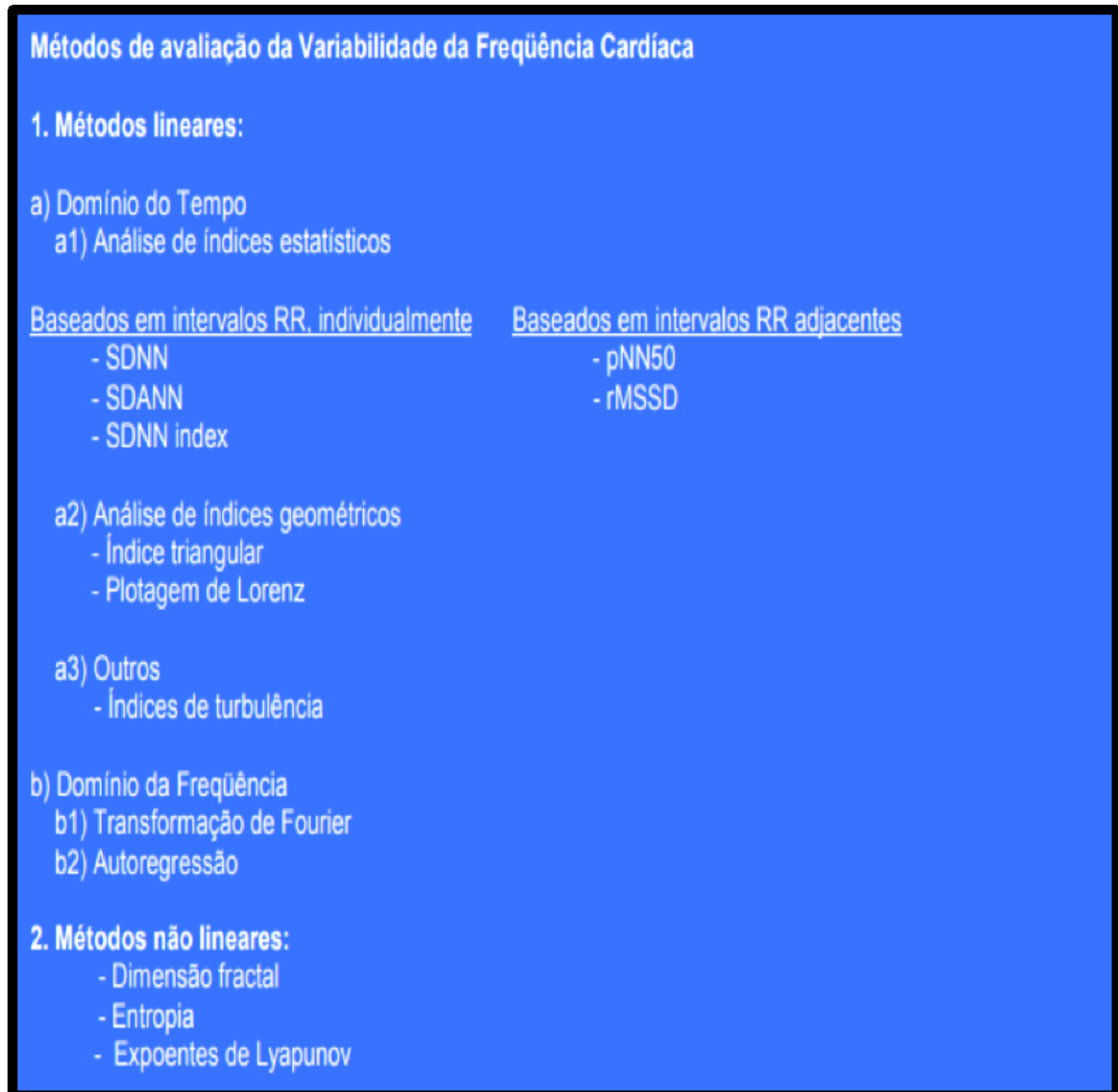


Figura 3 - Métodos de avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.
Fonte: Rassi, 2000.⁽⁴³⁾

3.5.1 Métodos de Análise não Lineares

A teoria do Caos ou teoria de métodos não lineares apresenta elementos imprevisíveis, por isso não há linearidade, e dificilmente repetem-se. Neste sentido,

valores mais dispersos na VFC reaperentam melhores prognósticos nas avaliações de saúde e doença.⁽⁴⁴⁾

Os métodos não lineares ainda não são amplamente utilizados na prática clínica e dependem de novos estudos que permitam maior compreensão das suas variações.⁽⁴⁴⁾

3.5.2 Métodos de Análise Lineares

Para avaliar a VFC em DT, os resultados divulgados em unidade de tempo (milissegundos) e intervalos R-R normais são mensurados através de um intervalo de tempo determinado. Sendo assim, aplicando os métodos estatísticos e geométricos (utilização de média assim como desvio padrão e indicadores derivados de histograma ou através do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos R-R, os índices que traduzem as flutuações na duração dos ciclos cardíacos são calculados⁽⁴³⁾, (Tabela 1).

Tabela 1 - Índices que permitem realizar cálculos para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca no Domínio do Tempo

SDNN	Desvio padrão da média aritmética de todos os iR-R normais, expresso em milissegundos.
SDNN-i	Média dos desvios padrões dos iR-R normais a cada 5min.
SDANN	Desvio padrão das médias dos RR normais a cada 5min.
Rmssd	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R normais adjacentes, menos 1, expressa em milissegundos.
pNN50	Porcentagem de iR-R adjacentes com diferença de duração superior a 50ms

Fonte: Vanderlei et al., 2009.⁽²⁴⁾

Através de um registro de longa duração os índices SDNN, SDANN e SDNN-i podem ser obtidos, representando a atividade simpátovagal, mas não permitem diferenciar as alterações da VFC devido ao aumento do tônus simpático ou à redução do tônus vagal.⁽⁴³⁾

Baseando-se na comparação entre dois iR-R adjacentes, representando a VFC os índices rMSSD e pNN50 demonstram predominância da atividade parassimpática.⁽⁴³⁾

O domínio de frequência (Figura 04) é outro método linear, sendo que a densidade mais utilizada na atualidade é a densidade de potência espectral, quando trata-se de pesquisas com pessoas em condições de repouso.⁽²⁴⁾

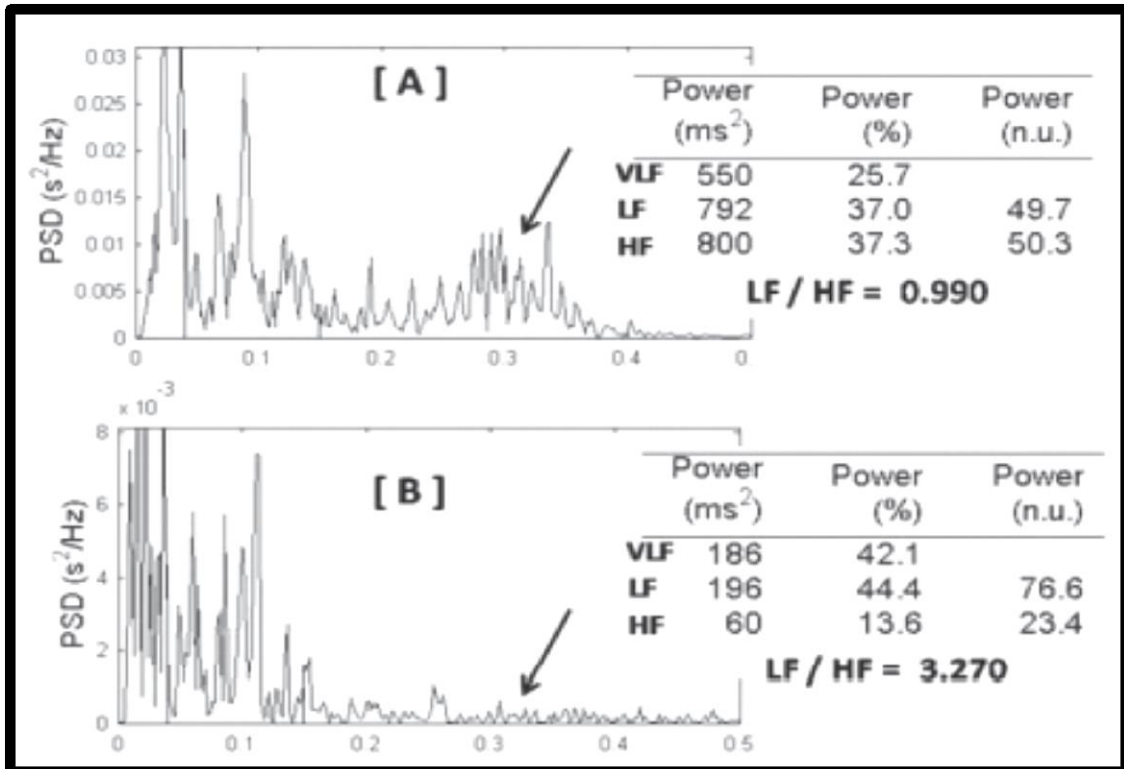


Figura 4 - Análise Espectral de frequências referentes a um adulto jovem (A) e de um recém-nascido (B), ambos normais. Proporcionalmente, a variável de alta frequência (HF) está bem mais diminuído no recém-nascido (ver setas) bem como a potencial total.

Fonte: Vanderlei et al., 2009.⁽²⁴⁾

Os exemplos do método linear através da análise do domínio da frequência podem ser visualizados na Tabela 2.

Tabela 2 - Variáveis Espectrais com valores correspondentes das faixas de frequência e significado fisiológico de cada variável

Componente espectral	Faixa espectral (Hz)	O que representa
Alta frequência (HF)	0,15 – 0,4	A modulação vagal. Seu pico máximo varia com incursões respiratórias, encontrando-se geralmente em 0,25Hz e correspondente a cerca de 15 incursões respiratórias por minuto.

Tabela 2 - Variáveis Espectrais com valores correspondentes das faixas de frequência e significado fisiológico de cada variável (Continuação)

Componente espectral	Faixa espectral (Hz)	O que representa
Baixa frequência (LF)	0,03 – 0,15	A modulação conjunta do simpático com parassimpático, com predominância do simpático, sendo modulada pelo barorreflexo e pelas oscilações cíclicas da pressão arterial, com pico máximo em torno de 0,1Hz.
Relação LF/HF		Representa um índice de equilíbrio simpato-vagal
Muito baixa frequência (VLF) e ultra baixa frequência (ULF)		Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico.

Fonte: Vanderlei et al., 2009.⁽²⁴⁾

3.6 Mensuração da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A apreciação da VFC possibilita pesquisar a modulação autonômica sobre o coração, mediante às instantâneas variações, batimento a batimento. Entretanto, para se aferir a relativa ajuda de cada uma destas eferências na modulação autonômica sobre o coração, são usadas principalmente análises do domínio do tempo e da frequência.⁽²⁴⁾

Apesar do padrão-ouro na avaliação da VFC serem os conversores analógicos digitais, além do alto custo destes equipamentos, os mesmos apresentam como limitações a aplicação fora do ambiente clínico, como é o caso da monitoração durante o exercício físico.⁽²⁴⁾

O cardiofrequencímetro tem um sistema que realiza a monitorização e registro dos batimentos. Uma cinta colocada na região torácica com a presença de dois condutores repassam os valores da frequência cardíaca e intervalo R-R para um relógio colocado no pulso, o qual arquiva tais registros. Neste sentido, o frequencímetro Polar® modelo RS800CX já foi validado para pesquisa científica^(45,46) e vem sendo aplicado em diversos estudos recentes como os de Plaza-Flrido e colaboradores.^(47,48)

A determinação dos valores de normalidade da VFC representa uma importante área de estudos, servindo de base para avaliar alterações da mesma, nas diversas doenças que, direta ou indiretamente afetam o coração.⁽²³⁾

3.7 Manobra de Valsalva e Alterações Posturais como estímulos da função autonômica cardiovascular

O sistema cardiovascular é controlado também extrinsecamente pelo sistema nervoso autônomo, que ajusta suas funcionalidades. Como exemplo dessa influência observa-se as alterações que acontecem na PA e na FC, que são sinais vitais de fácil aferição não invasiva, possibilitando uma quantidade considerável de informações a respeito da atuação do organismo nas diferentes situações, tais como respostas às manobras respiratórias e às alterações posturais.⁽⁴⁹⁾

A Manobra de Valsalva (MV) é um teste usado para mensurar a funcionalidade do sistema nervoso autônomo. O grupo de respostas que acontecem durante e depois de sua aplicação já foram descritas em estudos. As respostas cardíacas e vasculares consequentes à MV são intercedidas através do SNA e se alteram mediante a estimulação e ou inibição parassimpática ou simpática. Este padrão dinâmico da atividade simpática e parassimpática é marcado por estímulos diferentes, tais como a contração muscular, a respiração, ação dos barorreceptores arteriais e mudanças posturais, sendo que, clinicamente pode ser investigado facilmente através da apreciação das respostas da FC.⁽⁵⁰⁾

Em relação às alterações posturais, no decorrer da modificação da postura supina para sedestação, acontecem adequações cardiovasculares pela explicação de que a força gravitacional age contra o retorno venoso em direção ao coração, promovendo uma redução no volume sistólico e elevação da FC, para conservação do débito cardíaco. Já na modificação postural para ortostase, ocorre redução do retorno venoso em direção ao coração, havendo depleção da pressão de enchimento, que pode ocasionar uma depleção de quase 40% do volume sistólico. Na alteração do corpo para a postura de ortostase, ajustes circulatórios iniciam-se, acontecendo fisiologicamente um declínio na pressão arterial assim como na pressão sobre o processo de enchimento ventricular esquerdo. Como resposta, ocorre um reflexo que promove a estimulação de receptores de níveis pressóricos elevados nas regiões das carótidas e no arco da aorta, bem como receptores de PA reduzida, situados nos pulmões e no coração. A redução do retorno venoso devido à modificação para ortostase reduz o nível pressórico nesses receptores, possibilitando que seus impulsos sejam liberados, chegando ao tronco encefálico, causando uma elevação do tônus simpático, tendo como resultado a vasoconstrição sistêmica.⁽⁵¹⁾

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Estudo de natureza observacional, transversal com abordagem analítica quantitativa, com grupo de comparação.

4.2 Variáveis

Variável preditora = COC

Variáveis principais de Desfecho = Variáveis Espectrais (HF, LF e LF/HF).

4.3 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido nas Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia (Unesulbahia), na zona rural do município de Eunápolis. Criada em 2001, essa Instituição de Ensino Superior (IES) teve como objetivo trazer para a região do extremo sul do Estado educação superior na modalidade presencial e assistência social à comunidade, sobretudo para os aspectos socioculturais regionais. A Unesulbahia foi o primeiro Campus Universitário e a pioneira entre as Instituições Privadas de Ensino Superior nessa região.

A coleta de dados ocorreu no período entre maio de 2017 a outubro de 2018.

4.4 População Alvo

Mulheres jovens irregularmente ativas que utilizam ou não COC de baixa dosagem.

4.5 População Acessível

A população do estudo foi constituída por voluntárias jovens irregularmente ativas que utilizam ou não COC, com idade entre 18 a 30 anos, estudantes da Unesulbahia, Eunápolis-BA;

As voluntárias foram agrupadas em dois grupos:

- Grupo 1 – Grupo que utiliza COC (GCOC);
- Grupo 2 – Grupo que não utiliza COC (GSCOC).

4.6 Critérios de Elegibilidade

4.6.1 Critérios de Inclusão

Participaram deste estudo mulheres jovens irregularmente ativas, saudáveis e com características antropométricas semelhantes, e que estiveram de acordo com os seguintes critérios:

- Mulheres jovens irregularmente ativas;
- Idade entre 18 a 30 anos;
- Com ou sem COC há pelo menos um ano;
- Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$;
- Ciclo menstrual regular;
- Normolipídicas
- Nulíparas;
- Circunferência Abdominal $< 80 \text{ cm}$.

4.6.2 Critérios de Exclusão

Foram consideradas como critérios de exclusão mulheres que apresentaram os seguintes aspectos:

- Tabagistas, etilistas, usuárias de drogas; (autorreferida)
- Síndrome do Ovário Policístico; (autorreferida)
- Presença de doenças metabólicas ou cardiovasculares; (autorreferida)
- Hipertensão Arterial Sistêmica;
- Disfunções hormonais e ginecológicas; (autorreferida)
- Uso de hormônios da tireoide. (autorreferida)

4.7 Descrição do Instrumentos de Coleta de Dados

Foram inseridos para a coleta de dados da pesquisa: o questionário padrão e exame físico, avaliação do perfil lipídico, o protocolo de monitorização da VFC –

incluindo a Manobra de Valsalva e o questionário internacional de atividade física (*International Physical Activity Questionnaire -IPAQ-versão curta*).

a) Questionário padrão e exame físico (APÊNDICE 2);

Após assinar o TCLE (APÊNDICE 1), foi aplicado esse questionário, dividido em anamnese e exame físico.

Nas posições sequenciais de decúbito dorsal, na maca, sedestação na cadeira com apoio de braço esquerdo e em ortostase, a voluntária foi avaliada por um fisioterapeuta assistente quanto à Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) (ambos no braço esquerdo). Esses dados foram registrados no questionário padrão. A Frequência Cardíaca (FC) foi registrada em sedestação, na cadeira. A PAS, PAD e FC foram mensuradas através de um medidor de pressão digital semiautomático de braço da marca Omron®, (HEM-7113), calibrado previamente, com manguito ajustado para a circunferência do braço.

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi calculado a partir do exame físico para documentação da massa corporal e da altura. O cálculo do IMC foi baseado de acordo com a fórmula: $IMC = \text{massa (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (cm)}$. Os pontos de corte do IMC adotados foram padronizados de acordo com a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁵²⁾, ou seja, baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC 18,5-24,9); sobrepeso (IMC 25-29,9) e obesidade (IMC ≥ 30). A circunferência abdominal foi mensurada com fita métrica sendo considerada normal valor inferior a 80 cm.

b) Avaliação do perfil lipídico

Após a avaliação físico-clínica, as voluntárias que estiveram de acordo com os critérios de inclusão e não expuseram algum critério de exclusão foram submetidas, de forma agendada pelo fisioterapeuta responsável, aos exames de colesterol total (CT), HDL colesterol, LDL colesterol, Lipoproteína de muito Baixa Densidade (VLDL) colesterol, triglicérides (TG) e glicemia de jejum (GJ) no Laboratório Gontijo Guimarães (com ISO 9001). Esses exames foram realizados por técnicos de enfermagem, orientados por um farmacêutico e bioquímico.

As voluntárias fizeram jejum de 12 horas para a coleta de exames bioquímicos de sangue. As mesmas foram orientadas pelo fisioterapeuta responsável à manterem uma dieta do cotidiano, 48 horas antes do jejum.

Os níveis de CT e LDL foram avaliados pelo método Enzimático TRINDER, o HDL foi analisado pelo método Colorimétrico (Acelerador – Detergente Seletivo), o VLDL foi avaliado pelo método Colorimétrico Enzimático, as TG pelo método Colorimétrico (Enzimático-TRINDER) e a GJ método Enzimático.

c) Protocolo de monitorização da VFC (APÊNDICE 3);

O protocolo de monitorização da VFC com o Polar RS800CX foi composto pelo tema da pesquisa, nome do pesquisador responsável, nome da voluntária, dos tempos em minutos (00', 03', 06', 09', 12', 15', 18', 21', 24', 27', 30', 33', 36', 39') para o registro dos valores “Pressão Arterial Sistólica (mmHg)”, “Pressão Arterial Diastólica (mmHg)” e da “Frequência Cardíaca (bpm)”. Antes do monitoramento a voluntária ficou na maca em decúbito dorsal em repouso por 10 minutos. Após esse tempo, o Polar RS800CX, já colocado previamente na jovem era acionado para gravar o registro da VFC - início “em decúbito dorsal”, que ocorreu no tempo 00'. Essa posição de decúbito dorsal durou 10 minutos. No tempo 10' houve a “Mudança de decúbito dorsal para a sedestação”. A fase de sedestação durou 10 minutos. A “Mudança de sedestação para ortostase” ocorreu no tempo 20'. A ortostase durou 10 minutos. A “Mudança de ortostase para sedestação com Manobra de Valsalva” (durante 20 segundos) iniciou no tempo 30'. A sedestação com Manobra de Valsalva durou 10 minutos. A MV durou do tempo 30' a 30'20”. O “Fim da Monitorização Cardíaca” ocorreu no tempo 40'. Por fim, o fisioterapeuta assistente orientou a voluntária a assinar no final do Protocolo.

d) Teste autonômico cardiovascular – Manobra de Valsalva;

A Manobra de Valsalva (MV) é um teste autonômico cardiovascular.⁵³ Esse teste é mensurado através de um manovacuômetro (Ger-Ar®), com variação de ± 120 cmH₂O e ocorreu dentro do Protocolo de Monitorização da VFC. A MV foi aplicada por um fisioterapeuta assistente à voluntária durante a segunda sedestação.

e) Questionário Internacional de atividade física - IPAQ versão curta (ANEXO 2).

Esse questionário é formado por seis questões de respostas descritivas e de assinalar, e informa ao leitor conhecimentos que possibilitam registrar o tempo estimado gasto por semana, em extensões distintas de atividade física: como a realização ou não de caminhadas e também atividades físicas com intensidades moderada e vigorosa e grau de inatividade física. No Brasil, o IPAQ versão curta foi validado no ano de 2001.^(54,55)

O IPAQ apresenta questões que fazem referência às atividades concretizadas na semana que antecedeu à aplicação desse questionário e compreende o registro do quantitativo em número de dias assim como o tempo gasto em minutos em atividades físicas associadas à ocupação, trabalho de caráter doméstico, caminhadas e lazer.

Ao somar as atividades, o resultado categoriza o indivíduo quanto aos níveis de atividade física: sedentária, irregularmente ativo tipo A, irregularmente ativo tipo B, Ativo e Muito Ativo.

4.8 Procedimentos de Coleta de Dados

A coleta de dados teve a supervisão de um pesquisador responsável (fisioterapeuta) e outros profissionais de saúde, incluindo fisioterapeutas, farmacêutico e técnicos de enfermagem, treinados antecipadamente para as etapas desse estudo.

4.8.1 Protocolo de Coleta

4.8.1.1 1ª Etapa

4.8.1.2 Termo de Consentimento e aplicação de Questionário Padrão e Exame Físico

As universitárias foram convidadas em sala exclusiva a participarem da pesquisa e receberam informações sobre a relevância da mesma e dos procedimentos a serem realizados e, em caso de voluntariado participaram da

pesquisa, assinando duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE 1), sendo entregue uma via ao pesquisador responsável.

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), cada voluntária da UNESULBAHIA (Eunápolis, BA) teve seu horário agendado para a avaliação físico-clínica e de forma individual, foi encaminhada para o Laboratório de Fisiologia Humana desta Instituição de Ensino Superior (IES).

No laboratório, cada voluntária foi avaliada por um fisioterapeuta assistente, a partir de um Questionário Padrão e Exame físico (APÊNDICE 2).

4.8.1.3 2ª Etapa

As voluntárias de cada grupo que tiveram os exames laboratoriais de CT, HDL, LDL, VLDL, TG e GJ dentro do padrão de normalidade foram atendidas individualmente e de forma agendada no Laboratório de Fisiologia Humana da Unesulbahia; e submetidas ao Protocolo de Monitorização da VFC (APÊNDICE 3), para o período de monitorização da função autonômica sobre a VFC. Para a aplicação desse Protocolo e de forma prévia, o fisioterapeuta responsável orientou as voluntárias a não ingerirem café, refrigerantes e chá, assim como a realização de qualquer atividade física além da do cotidiano, por 24 horas antes da monitorização da VFC e ressaltou sobre a importância de cada jovem dormir por um período mínimo de 8 horas na noite que antecedeu à data agendada para essa monitorização.

Cada voluntária foi submetida ao protocolo de atendimento individual no período da noite, agendada entre o horário de 19 à 22h, a fim de evitar interferências do ritmo circadiano e o laboratório foi climatizado com média de temperatura de 23°C.

Para a mensuração da Função Autonômica foi utilizado o registro da VFC, gravada através do aparelho Polar RS800CX[®], constituído de um transmissor eletromagnético Polar RS800CX[®] acoplado a uma cinta elástica (Figura 05). O Polar RS800CX foi devidamente validado.^(45,46)



Figura 5 - Frequencímetro Polar RS800CX® no canto superior direito, monitor de conexão infravermelho – Infrared Data Association (IrDA) Polar®, do lado esquerdo e cinta elástica Polar® na parte inferior
Fonte: próprio autor.

O fisioterapeuta responsável colocou na voluntária a cinta torácica do Polar RS800CX®, abaixo do apêndice xifoide, e o frequencímetro Polar RS800CX® na região do pulso esquerdo. Este Polar foi ligado pelo Fisioterapeuta Responsável. Um fisioterapeuta assistente registrou no protocolo a PAS, PAD e a FC. Esse frequencímetro gravou o registro da VFC.

A FC, a PAS e a PAD foram mensuradas pelo fisioterapeuta responsável através de um medidor de pressão digital semiautomático de braço da marca Omron®, (HEM-7113), calibrado previamente, com manguito ajustado para a circunferência e colocado no braço esquerdo.

A jovem permaneceu em repouso prévio ao monitoramento por um período de 10 minutos em decúbito dorsal, na maca e com respiração espontânea. Após esse tempo, o fisioterapeuta responsável ativou a gravação do registro do cardiofrequencímetro, (por um período contínuo de 40 minutos) e a voluntária, continuou na maca, e em decúbito dorsal por mais 10 minutos com respiração espontânea. Foram registradas no protocolo de monitorização a PAS, PAD e FC. Ao término desse tempo a voluntária foi orientada a posicionar-se em sedestação, na

maca, com braços paralelos ao tronco, joelhos à 90 graus e pernas pendentes à maca, por um período de 10 minutos, com respiração espontânea, sendo registradas a PAS, PAD e FC.

Em seguida, ao fim desse tempo, a jovem foi orientada a posicionar-se em ortostase com o apoio de uma escada. A mesma ficou com os pés apoiados no chão por 10 minutos, com respiração espontânea, sendo registradas a PAS, PAD e FC.

Com 20 segundos antes da transição da voluntária da ortostase para sedestação (com MV) o fisioterapeuta assistente colocou na jovem um clip nasal – adulto (marca Speedo®), para evitar escapes de ar, preparando a jovem para a MV. A jovem então passou a respirar apenas pela boca.

No fim da ortostase, a voluntária foi orientada pelo fisioterapeuta responsável a sentar numa cadeira. Em seguida, a mensuração da MV ocorreu durante o monitoramento da VFC, através de um manovacuômetro, com variação de ± 120 cmH₂O. O aparelho foi conectado previamente a uma traqueia de plástico de 15,5 cm, na qual foi acoplado um bocal rígido. Para o registro da VFC durante a MV a voluntária posicionou-se em sedestação em uma cadeira, braços relaxados paralelos ao tronco, com a região do tronco em um ângulo de 90° em relação às coxas, joelhos à 90°, e os pés apoiados no chão. No ato da MV, o fisioterapeuta assistente orientou a voluntária para que esta realizasse uma inspiração até o nível da CPT e em seguida, o fisioterapeuta assistente fechou a válvula de oclusão, sendo solicitada pelo mesmo à voluntária, uma expiração máxima até o nível do VR, com sustentação de 20 segundos para gerar 40 cmH₂O. Após esses 20 segundos, o clip nasal foi retirado e a voluntária manteve a respiração espontânea (com monitoramento).

A etapas do monitoramento da VFC podem ser visualizadas na Figura 06.

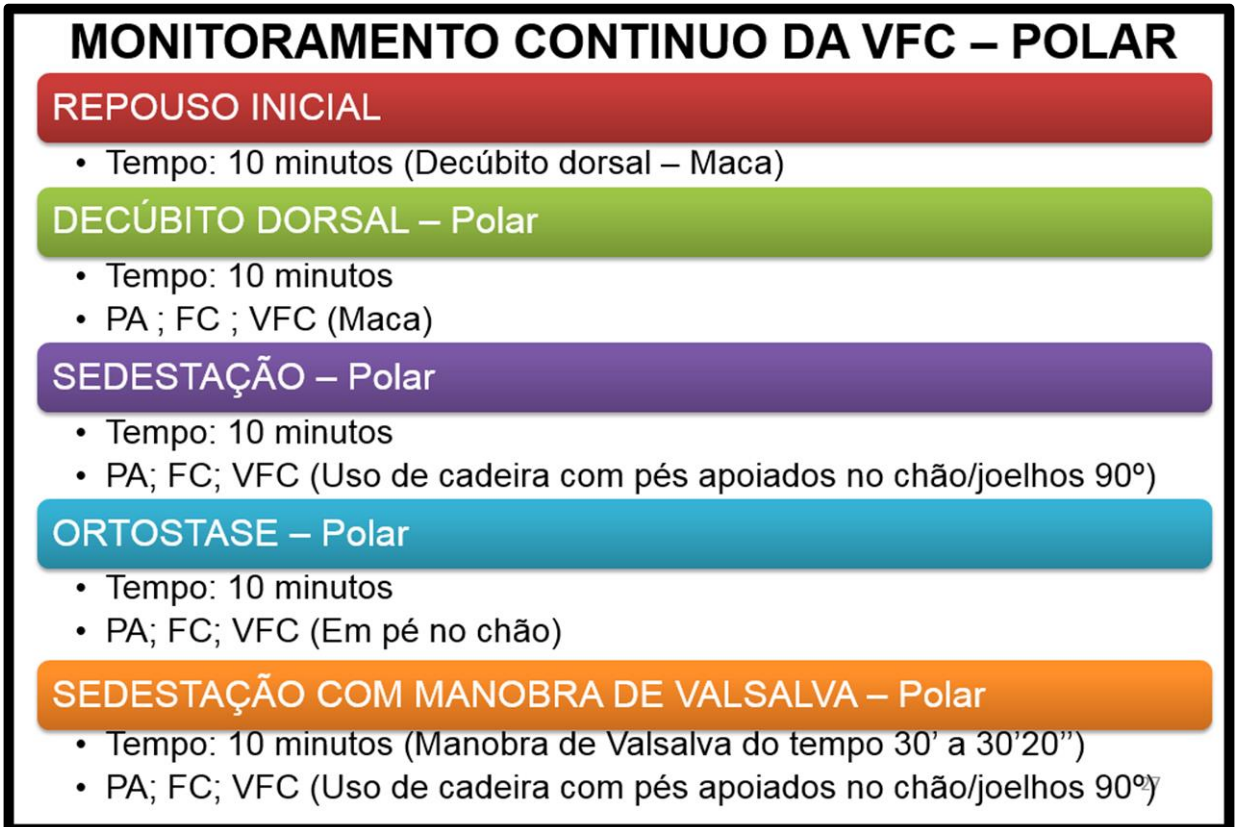


Figura 6 - Etapas do monitoramento contínuo da variabilidade da frequência cardíaca.

Fonte: Próprio autor

Os dados da VFC foram analisados através do software Polar Precision Performance, do Polar RS800CX®.

4.9 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados do registro da VFC foi realizada de forma cega e independente por uma analisador fisioterapeuta doutor, e com especialização e experiência em fisioterapia cardiovascular. O analisador não teve acesso aos dados das voluntárias sobre uso ou não de COC e analisou a VFC pela Transformada Rápida de Fourier.⁽⁵⁶⁾

A VFC de cada voluntária foi avaliada no Domínio da Frequência (DF) na densidade de potência espectral⁽²⁴⁾, uma vez que a população acessível deste estudo foi monitorizada em situação de repouso.

Para analisar o DF, usou-se a Transformada Rápida de Fourier (FFT). A partir dos componentes de Alta Frequência (HF) e Baixa Frequência (LF), dadas em

unidades absolutas (ms^2), obteve-se o componente total de potência. Com relação as unidades normalizadas, dividiu-se o poder absoluto de um componente de HF ou de LF (ms^2) pelo elemento total de potência, através da subtração da VLF e fazendo a multiplicação dessa relação por 100. Esse cálculo foi realizado para computar essas unidades normalizadas. A banda de LF tem como modulador o tônus simpático e o tônus vagal; a banda de HF é modulada pela atividade parassimpática e a razão LF/HF corresponde ao balanço simpático-parassimpático.⁽⁵⁶⁾

5 ESTIMATIVA AMOSTRAL

O cálculo amostral foi baseado em um estudo piloto onde a média do grupo teste foi de 1,06 (DP = 0,78) e no grupo controle a média foi de 0,78 (DP = 0,18), um tamanho de amostra de 24 sujeitos, 12 em cada grupo, foi suficiente para detectar uma diferença entre os grupos para a medida LF/HF, usando um teste t bicaudal para diferença entre médias com poder de 80% e nível de significância de 5%. Conforme fórmulas⁵⁷ das figuras 7 e 8 para n1 e n2.

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / \kappa)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Figura 7 - Fórmula de n1

Fonte: Rosner B, 2000.⁽⁵⁷⁾

$$n_2 = \frac{(\kappa * \sigma_1^2 + \sigma_2^2)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

Figura 8 - Fórmula de n2

Fonte: Rosner B, 2000.⁽⁵⁷⁾

Onde :

n1= tamanho do grupo 1

n2=tamanho do grupo 2

σ_1 = desvio padrão do grupo 1

σ_2 = desvio padrão do grupo 2

Δ = diferença da média entre os grupos

K= razão entre n1/n2

$Z_{1-\alpha/2}$ = valor de Z bilateral (1,96)

$Z_{1-\beta}$ = poder

5.1 Tabulação e Análise Estatística dos Dados

Os dados da coleta foram analisados através do software R Versão 3.5.2. www.r-project.org.

Das variáveis quantitativas foi verificada a normalidade da distribuição dos dados, através da análise da simetria, curtose e o Teste de Shapiro-Wilk. Em caso de distribuição normal foi utilizada média e desvio padrão (Idade, Índice de Massa Corporal, Circunferência abdominal, Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica) com Teste T de Student bidirecional para amostras independentes. Para distribuição não normal, os dados foram representados como mediana e quartis (RR, LF, HF, LF/HF) com Teste de Mann-Whitney bidirecional para amostras independentes e medidas do intervalo de confiança de 95%.

Para comparar a diferença entre as posições atual e a anterior (Delta) para cada variável (RR, LF, HF, LF/HF), foi aplicado o Teste bidirecional de Mann-Whitney para amostras independentes.

O nível de significância adotado foi de 5%.

As hipóteses estatísticas adotadas para o trabalho foram:

H0- Mulheres que utilizam COC não apresentam alteração na VFC quando comparadas as mulheres que não utilizam.

H1- Mulheres que utilizam COC apresentam alteração na VFC quando comparadas as mulheres que não utilizam.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo, em toda a sua extensão observou as diretrizes sobre Pesquisa com Seres Humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira/UFBA (ANEXO 1), de CAAE: 53125516.0.0000.5543. As participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1).

7 RESULTADOS

Em fluxograma, **Figura 9**, segue o número de pessoas que foram avaliadas, o número de excluídos e a formação de cada grupo.

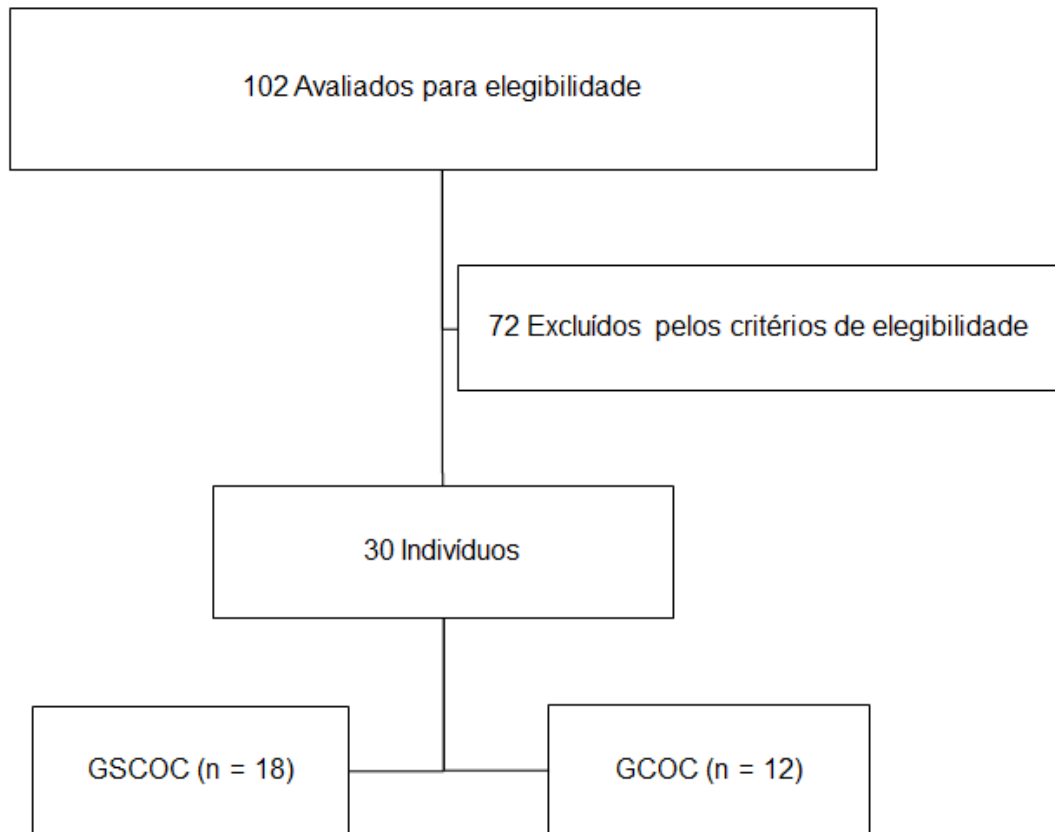


Figura 9 - Fluxograma do estudo: Impacto do tônus autonômico no sistema cardiovascular em mulheres que utilizam ou não contraceptivos orais combinados, 2020.

Formação e características dos Grupos

Foram selecionadas 30 voluntárias de acordo com os critérios de elegibilidade, sendo divididas em GCOC – Grupo que utiliza contraceptivo oral combinado (n=12) e GSCOC - Grupo que não utiliza contraceptivo oral combinado (n= 18). Não houve diferença significativa entre as variáveis antropométricas e hemodinâmicas, esta última, independente da mudança postural. A cor das

voluntárias variou da seguinte forma para o GCOC e GSCOC, respectivamente, branca (5; 2), parda (6; 10) e negras (1; 6). As principais características das amostras são demonstradas na Tabela 3 e a classificação das mulheres de cada grupo pelo *International Physical Activity Questionnaire* estão disponíveis na Tabela 4.

Tabela 3 - Características e exame físico das mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não Contraceptivos Orais Combinados.

Variáveis	GCOC (n=12)		GSCOC (n=18)		Valor de p*
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	23	3	21	3	0,20
IMC (Kg/m ²)	22	2	21	2	0,25
Circunferência abdominal (cm)	73	5	70	5	0,12
FC de Repouso (bpm)	76	11	78	11	0,56
PAS repouso (mmHg)	115	10	116	9	0,70
PAD repouso (mmHg)	73	8	72	10	0,64

*Teste T de Student; nível de significância: $p < 0,05$; bpm = batimentos por minuto; DP = Desvio Padrão; FC = Frequência Cardíaca; GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; IMC = Índice de Massa Corporal.

Tabela 4 - Nível de atividade física das participantes analisado pelo International Physical Activity Questionnaire

Variável	Uso de contraceptivo oral			
	GCOC (n=12)		GSCOC (n=18)	
	n	%	n	%
Nível de atividade física (IPAQ)				
Irregularmente ativo A	6	50,0%	9	50,0%
Irregularmente Ativo B	6	50,0%	9	50,0%

GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Questionário Internacional de Atividade Física.

A composição dos COC utilizados pelo GCOC, de acordo com suas medidas de Etinilestradiol e Progestagênio, pode ser verificada na Tabela 5.

Tabela 5 - Lista de voluntárias e seus respectivos contraceptivos

Voluntárias	Composição	
	Etinilestradiol	Progestagênio
1	0,015mg	Gest: 0,06mg
2	0,03mg	Lev: 0,15mg
3	0,03mg	Lev: 0,15mg
4	0,03mg	Lev: 0,15mg
5	0,03mg	Lev: 0,15mg
6	0,03mg	Lev: 0,15mg
7	0,03mg	Drosp: 3mg
8	0,03mg	Drosp: 3mg
9	20mcg	Gest: 75mcg
10	20mcg	Gest: 75mcg
11	30mcg	Gest: 75mcg
12	30mcg	Gest: 75mcg

CO = Contraceptivo Oral; Drosp = Drosiprenona; Etl = Etinilestradiol; Gest = Gestodeno; Lev = Levonorgestrel; mcg = microgramas; mg = miligramas.

Na comparação entre os deltas dos grupos, os valores da Razão LF/HF foram maiores no GCOC quando comparadas as posições Sedestação e Decúbito dorsal.

Os valores com as mudanças de posição podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação intergrupo dos deltas da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não contraceptivos orais combinados

Deltas RR (ms)	GCOC		GSCOC		Valor de p [*]
	Mediana	Desvio Interquartil	Mediana	Desvio Interquartil	
SD – DD	-16,78	564,79	-3,20	258,11	0,76
OT – SD	-466,09	987,46	-197,60	790,94	0,67
SMV – OT	181,63	1328,76	177,26	260,31	0,93
Deltas LF (ms²)					
SD – DD	56,53	223,21	30,43	106,39	0,70
OT – SD	-70,31	271,66	11,00	244,70	0,15
SMV – OT	86,40	313,52	-11,17	100,92	0,11
Deltas HF (ms²)					
SD – DD	-61,78	256,14	-50,06	391,64	0,64
OT – SD	-156,08	353,52	-64,24	311,23	0,67
SMV – OT	109,64	158,59	41,20	148,15	0,09

Tabela 6 - Comparação intergrupo dos deltas da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não contraceptivos orais combinados (Continuação)

Deltas RR (ms)	GCOC		GSCOC		Valor de p*
	Mediana	Desvio Interquartil	Mediana	Desvio Interquartil	
Deltas LF/HF					
SD – DD	0,35	0,37	0,09	0,26	<0,01
OT – SD	1,38	2,92	0,09	0,58	0,51
SMV – OT	-0,97	3,50	-0,12	0,29	0,26

O delta se estabeleceu como a diferença entre a postura atual e a postura anterior. *Teste bidirecional de Mann-Whitney para amostras independentes. Nível de significância: $p < 0,05$; DD = Posição de Decúbito Dorsal; GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; OT = Posição de Ortostase; SD = Posição de Sedestação; SMV = Posição de Sedestação com Manobra de Valsalva.

Foi verificada diferença significativa para LF/HF em sedestação, com valores mais elevados para o GCOC, o que representa maior atividade simpática. Já na posição de ortostase a variável HF, que representa a atividade parassimpática, esteve rebaixada para o GCOC em comparação ao GSCOC. Os dados estão disponíveis na tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação intergrupo da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não contraceptivos orais combinados

Variáveis	Uso de contraceptivo oral						Valor de p
	GCOC (n=12)			GSCOC (n=18)			
	Mediana	q1-q3	IC 95%	Mediana	q1-q3	IC 95%	
Decúbito Dorsal							
R-R (ms)	1817	1064-3494	1050-3535	1893	1084-4310	1147-4035	0,52
LF (ms ²)	650	350-1028	348-1052	993	440-1080	508-1059	0,29
HF (ms ²)	709	488-1028	478-1027	1010	561-1427	619-1358	0,17
LF/HF	0,89	0,78-1,30	0,78-1,31	0,90	0,70-1,00	0,71-0,97	0,35
Sedestação							
R-R (ms)	1773	1051-3525	1036-3692	1697	1041-3944	1085-3748	0,92
LF (ms ²)	669	453-1306	451-1338	935	556-1253	572-1210	0,52
HF (ms ²)	498	268-941	267-957	841	446-1347	482-1201	0,19
LF/HF	1,39	1,02-1,98	1,01-2,01	1,01	0,96-1,10	0,98-1,06	0,04
Ortostase							
R-R (ms)	1005	865-2203	858-2243	1471	880-3392	937-3054	0,42
LF (ms ²)	644	230-1079	220-1095	888	479-1247	526-1159	0,33
HF (ms ²)	263	89-649	86-652	679	366-1001	405-995	0,02
LF/HF	2,41	1,03-6,27	1,04-6,40	1,16	1,03-1,68	1,04-1,31	0,29

Tabela 7 - Avaliação intergrupo da variabilidade da frequência cardíaca de mulheres irregularmente ativas que utilizam ou não contraceptivos orais combinados(Continuação)

Variáveis	Uso de contraceptivo oral						Valor de p
	GCOC (n=12)			GSCOC (n=18)			
	Mediana	q1-q3	IC 95%	Mediana	q1-q3	IC 95%	
Sedestação com Manobra de Valsalva							
R-R (ms)	2256	1033-3284	1026-3299	1738	1090-3437	1145-3062	0,69
LF (ms ²)	850	517-976	502-980	683	431-1177	471-1098	0,85
HF (ms ²)	501	309-887	300-891	691	428-1173	442-1093	0,19
LF/HF	1,45	1,00-2,28	1,00-2,31	1,02	0,99-1,19	1,00-1,18	0,15

Teste de Mann-Whitney bidirecional. Nível de significância: $p < 0,05$. GCOC= Grupo Contraceptivo Oral; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral; HF = High Frequency - variável espectral Alta Frequência; IC 95% = Intervalo de Confiança 95%; LF = Low Frequency – variável espectral Baixa Frequência; LF/HF = Low Frequency/High Frequency – Baixa Frequência/Alta Frequência: representa um índice de equilíbrio da razão simpático/parassimpático; q1-q3 = intervalo do primeiro quartil a terceiro quartil; R-R = distância entre duas ondas R consecutivas.

Os gráficos para mediana e intervalos quartis em diferentes posições da razão LF/HF do GCOC comparado ao GSCOC estão disponíveis na figura 10.

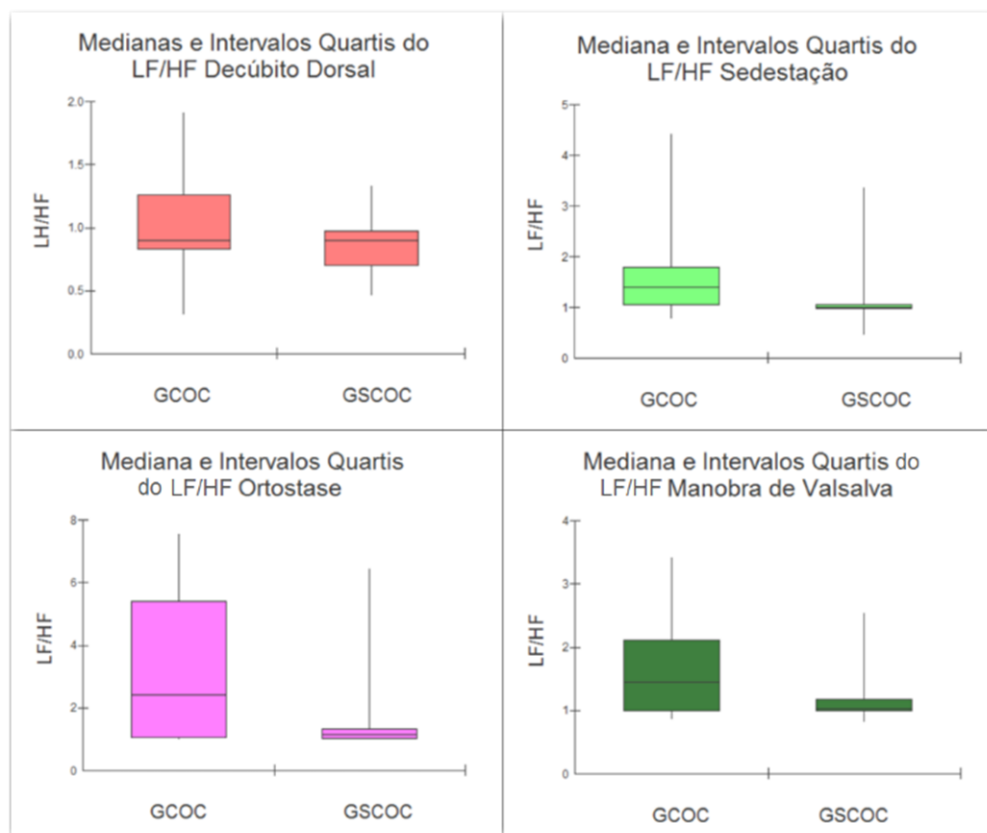


Figura 10 - Teste de Mann-Whitney bidirecional. Mediana e intervalos interquartis em diferentes posições para a razão LF/HF.

GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; LF/HF: Low Frequency/High Frequency (Baixa Frequência/Alta Frequência) – representa um índice de equilíbrio da razão entre o sistema nervoso simpático/parassimpático.

Também realizamos uma análise das tendências das medianas, disponíveis nas figuras 11 e 12, que demonstram uma curva de estimulação simpática mais acentuada no GCOC (figura 11) e retirada da atividade parassimpática mais acentuada na mulheres que utilizam COC (figura 12).

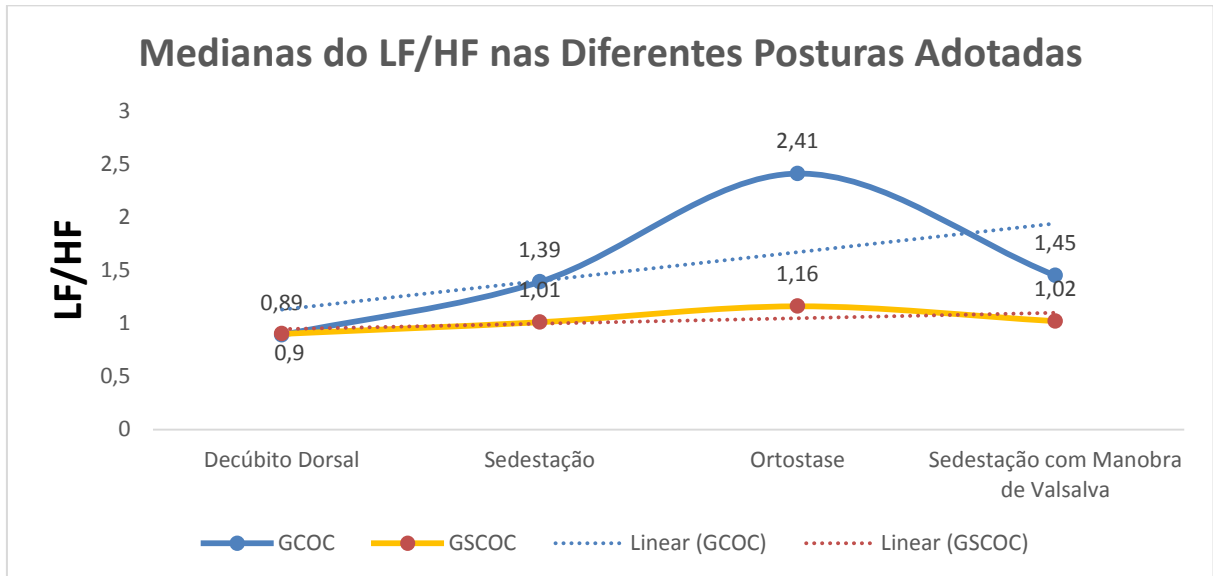


Figura 11 - Comportamento das medianas dos Grupos com e Sem uso do Contraceptivo Oral Combinado para a razão LF/HF nas diferentes posturas. GCOC = Grupo Contraceptivo Oral; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral; LF/HF = Low Frequency/High Frequency – Baixa Frequência/Alta Frequência: representa um índice de equilíbrio da razão simpático/parassimpático.

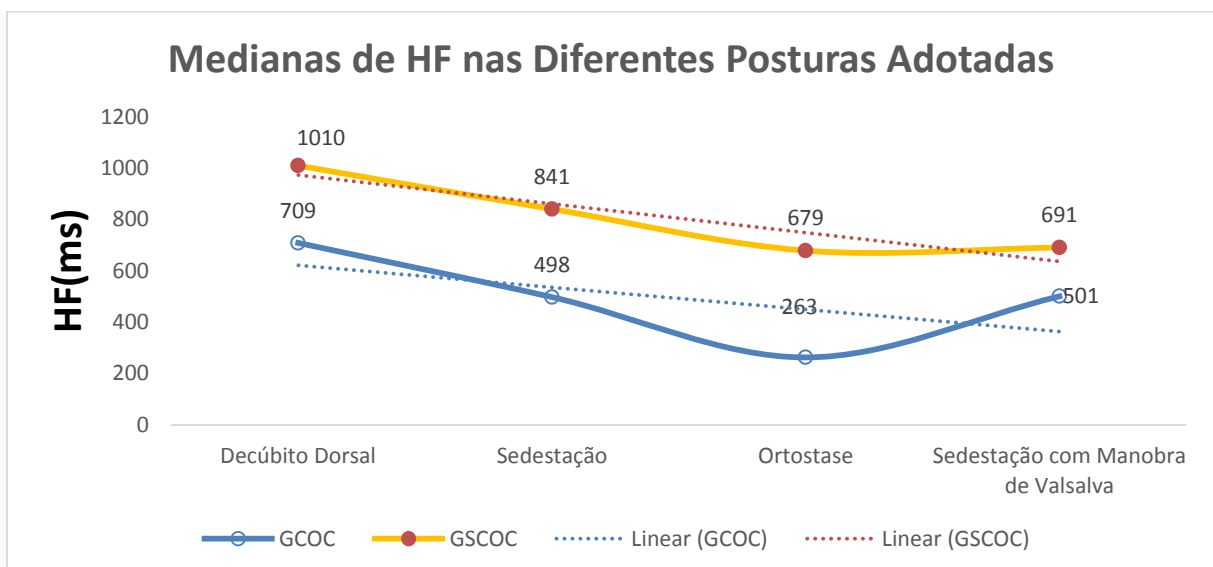


Figura 12 - Comportamento das medianas dos Grupos com e Sem uso do Contraceptivo Oral Combinado para a medida HF nas diferentes posturas. GCOC = Grupo Contraceptivo Oral; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral. HF: High Frequency – Alta Frequência

8 DISCUSSÃO

A condução desta pesquisa permitiu comparar o comportamento da VFC entre mulheres jovens irregularmente ativas que utilizam e não utilizam COC. Para tanto, foram utilizadas medidas de repouso (Decúbito Dorsal e Sedestação) e medidas de esforço (Ortostase e MV). Basicamente, embora este estudo não tenha observado diferenças significantes nas variáveis antropométricas, hemodinâmicas, idade e da variabilidade da frequência cardíaca – o que inclui também a principal variável do estudo, Razão LF/HF, pode-se inferir que existe uma tendência de que mulheres em uso de COC apresentem maior atividade simpática e retirada parassimpática durante a ortostase e menor atividade parassimpática em todas as posições. Essa tendência pode ser melhor observada principalmente nas Figuras 11 e 12.

A hipótese sugerida neste estudo, se baseia em achados que podem ser observados desde a seleção da amostra. A inclusão de critérios de exclusão mais rígidos e a homogeneidade da amostra (Tabela 3) são fatores importantes. Critérios que sabidamente poderiam aumentar a atividade simpática foram minimizados. Por exemplo, com base em estudos observacionais realizados previamente, nos quais foram visualizados que mulheres em uso de COC tem maior prevalência de dislipidemias subclínicas^(4,5) e consequente inflamação subclínica⁽⁶⁾, esta pesquisa resolveu incluir como critério de exclusão valores de triglicerídeos, de LDL e HDL fora dos valores de referência da normalidade. Sabe-se que a alteração dessas variáveis, bem como outras incluídas nos critérios de exclusão deste estudo, como presença de hiperglicemia, síndrome do ovário policístico e utilização de hormônios, podem elevar a inflamação subclínica. A elevação da inflamação subclínica, por sua vez, aumenta a atividade simpática. Essa decisão, aumentou a validade interna do trabalho e a segurança nos resultados observados, o que permite fazer a associação entre o uso de COC e o balanço simpatovagal.

Ainda nesse sentido, embora este estudo tenha encontrado diferença pela Razão LF/HF somente em sedestação (Tabela 7), a observação da linha de tendência da Figura 11, apresenta que ambos os grupos partem basicamente do mesmo valor da mediana (Decúbito Dorsal); no entanto, a linha de tendência da Razão LF/HF ao longo das mudanças posturais, do GCOC, se afasta da linha de tendência do GSCOC. A elevação da atividade simpática no GCOC, evidencia-se na

primeira posição de esforço (Ortostase). Mesmo a VFC tendo se comportado de forma semelhante em ambos os grupos durante as diferentes posturas, é possível observar maior magnitude de elevação da atividade simpática no GCOC.

Coadunado com o balanço simpatovagal desfavorável do GCOC, está a análise do comportamento do Índice HF. Nesse caso, ao observar a Figura 12 pode-se destacar que tanto a mediana de repouso (Decúbito Dorsal) quanto a mediana nas demais posturas adotadas no teste, foi menor no GCOC. Mesmo sendo detectada diferença somente em Ortostase (Tabela 7), o acompanhamento da linha de tendência da Figura 12, possibilita admitir-se a hipótese de que a atividade parassimpática de repouso e em esforço é menor em mulheres que fazem uso de COC. Em suma, com base nessa análise, pode-se levantar a ideia de que embora este estudo tenha atingido a suficiência amostral, o tamanho reduzido da amostra pode ter levado esta pesquisa a cometer o erro estatístico do Tipo II. Essas inferências são reforçadas na contemplação dos Box-Plots da Figura 10.

Apesar dessa hipótese merecer uma reflexão crítica dos leitores, e deste delineamento pesquisa não poder gerar relação de causalidade perfeita, alguns estudos corroboram com essa ideia.

A depressão vem sendo associada a um padrão pró-inflamatório gerado pela elevação da atividade simpática e rebaixamento parassimpático. Recentemente um estudo de coorte⁽⁵⁸⁾ publicada no JAMA relatou que o uso de COC por adolescentes esteve relacionado a maiores sintomas de depressão. Coadunando com estes resultados, a pesquisa de Anderl e colaboradores, 2020⁽⁵⁹⁾, realizada nos Estados Unidos, verificou relação positiva entre o uso de COC e depressão na idade adulta, principalmente quando o uso esteve presente na adolescência, sendo sugerida como principal fase de atenção ao uso do fármaco. A ligação entre os pontos citados advém da interação entre a hiperativação simpática com a liberação de substâncias pró-inflamatórias como a Interleucina 1 e Fator de Necrose Tumoral alfa, bem como a diminuição na liberação de Interleucina-10, substância anti-inflamatória mediada pela atividade parassimpática.⁽⁶⁰⁾

Finalmente, se este estudo estiver com a linha de raciocínio correta, uma pergunta deve ser feita e respondida: quais as implicações clínicas da maior atividade simpática e menor atividade parassimpática em mulheres que utilizam COC?

Valores aumentados da razão LF/HF durante o repouso são preditores de pior condição cardiovascular. O estudo de coorte realizado por Kubota e colaboradores, 2017⁽⁶¹⁾ verificou em população de 4 comunidades americanas, que a VFC é inversamente relacionada ao risco de doenças cardiovasculares e se intensificam com a elevação da idade, independente do sexo. Além disso, a metanálise de estudos de coorte publicada em 2020 por Fang e colaboradores⁽⁶²⁾ integrou os resultados de 28 estudos com um total de 3.094 pessoas, demonstrando que a diminuição da VFC está intimamente relacionada ao aumento do risco de morte, sejam por causas diversas, ou ligadas ao sistema cardiovascular sendo, esta última 46% maior em pessoas com VFC diminuída.

Como dito anteriormente, o índice HF, cujo aumento está relacionado a maior proteção cardiovascular, também esteve deprimido para o GCOC durante a ortostase. Este marcador específico para atividade vagal serve de alerta para a manutenção da homeostase corporal pela ótica inflamatória. Uma atividade parassimpática diminuída pode afetar o controle da atividade imunológica pela inibição da via anti-inflamatória colinérgica. O sistema de controle colinérgico atua através do nervo vago sobre o baço, inibindo liberação do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Uma falha nesse sistema pode resultar em aumento da atividade inflamatória que reforçam o aumento da atividade simpática gerando um ciclo de retroalimentação positiva.^(63,64)

A VFC também vem sendo inversamente relacionada à incidência da doença arterial coronariana e este evento pode estar atrelado as mudanças do equilíbrio inflamatório sistêmico, cuja resposta pode ser a lesão do endotélio, um ponto inicial para a doença aterosclerótica⁽⁶⁵⁾. Neste sentido, a pesquisa de Smirnova e colaboradores, 2018⁽⁶⁶⁾ também já demonstrou que a disfunção do endotélio está relacionada com os menores níveis de VFC.

Outros aspectos como o risco de morte súbita e fibrilação atrial também são contemplados como possíveis desfechos dos valores deprimidos da VFC⁽⁹⁾. Em suma, estas considerações reforçam a necessidade dos profissionais de saúde que lidam com essa população estarem atentos para o maior risco de desenvolvimento de DCV a médio e longo prazo nesse grupo, mesmo na ausência de outras características que favoreçam a instalação das DCV.

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma possível limitação deste trabalho é a ausência de uma avaliação e comparação do nível de estresse entre as amostras dos dois grupos envolvidos. O estresse pode ser considerado como uma condição tal qual o sistema simpático está superativado e resulta em comprometimentos de domínios psicológicos, físicos e do comportamento do sujeito, ou mesmo, como eventos que podem atrapalhar a homeostase corporal.^(67,68)

Outra limitação desta pesquisa foi o número amostral reduzido. Segundo Vargas e Mancia, 2019, é preciso levar em consideração que uma amostra pequena torna complexo o fato de localizar associações assim como generalizar inferências significativas partindo dos dados analisados, uma vez que as avaliações estatísticas demandam de um tamanho grande de amostra com a finalidade de sustentar uma distribuição que seja considerada representativa de agrupamento de indivíduos.⁶⁹

10 POSSIBILIDADES DE ESTUDOS FUTUROS

Outros estudos são recomendados para essa população, dentre eles a comparação da VFC entre grupos de mulher ativas e sedentárias que fazem uso do contraceptivo oral; verificação das medidas de VFC em mulheres ativas ou sedentárias que utilizam ou não contraceptivo injetável e, essencialmente, a aplicação do exercício físico como intervenção sistematizada tendo em vista a modulação autonômica cardíaca.

11 CONCLUSÃO

Este estudo concluiu que embora não haja diferenças significativas entre a Variabilidade da Frequência Cardíaca, em todas as medidas de repouso e de esforço, a análise de tendência dos dados possibilita levantar a hipótese de que mulheres que utilizam contraceptivo oral combinado tem maior atividade simpática durante a ortostase e menor atividade parassimpática desde o repouso quando comparadas as suas congêneres sem uso de contraceptivo oral combinado.

REFERÊNCIAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435).
2. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD011054. doi: 10.1002/14651858.CD011054.pub2.
3. Santos MCS, Rebelo ACS, Zuttin RS, César MC, Catai AM, Silva E. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas repostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. *Rev Bras Fisioter, São Carlos, v.12, Nº 3, p.188-94, mai./jun.2008.*
4. Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS, et al. Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2018;111(6):764-770. Doi: 10.5935/abc.20180194.
5. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos ACN, Gomes Neto M, et al. Comparação da Lipemia Pós-Prandial de Mulheres que Utilizam e Não Utilizam Contraceptivo Oral. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014;103(3):245-250. <https://doi.org/10.5935/abc.20140080>.
6. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação Subclínica em Mulheres que Utilizam Contraceptivo Oral. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(6):465-71.
7. Essner A, Sjöström R, Ahlgren E, Lindmark B. Validity and reliability of Polar® RS800CX heart rate monitor, measuring heart rate in dogs during standing position and at trot on a treadmill. *Physiol Behav.* 2013;114-115:1-5. doi:10.1016/j.physbeh.2013.03.002
8. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
9. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):291-299.
10. Hillebrand S, Gast K.B, de Mutsert R, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace* 2013;15:742–749.
11. Khialani D, le Cessie S, Lijfering WM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk [published online ahead

- of print, 2020 Apr 27]. *Br J Haematol.* 2020;10.1111/bjh.16666. doi:10.1111/bjh.16666.
12. Finotti M. Manual de anticoncepção. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.
 13. Brandt GP, et al. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. *RGS* 2018;18(1):54-62.
 14. World Health Organization. Family planning: a global handbook for providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2018.
 15. Almeida APF, Assis MM. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde | Salvador*, 2017 jan./jun; 5(5): 85-93.
 16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;107(1):43-51. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.027.
 17. Moura KLA, et al. Dislipidemias em usuárias de anticoncepcionais orais. *Rev. Bras. Farm.* 96 (2): 1285 – 1301, 2015.
 18. Roberts AC, Porter KE. Mecanismos celulares e moleculares da disfunção endotelial no diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):472-82. doi: 10.1177/1479164113500680.
 19. Kim JA, Montagnani M, Chandrasekran S, Quon MJ. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail Clin.* 2012;8(4):589-607. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012.
 20. Seixas CR, Petto J, Sacramento MS, Santos ACN, Wagemacker DS, Ladeia AMT. Is The Use of Combined Oral Contraceptive Able to Change The Insulin Sensitivity? *Int J Curr Res.* 2019;11(7): 5793-5798.
 21. Wang Q, Würtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soininen P, et al. Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *Int J Epidemiol.* 2016;45(5):1445-1457. doi: 10.1093/ije/dyw147.
 22. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2257-66. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.
 23. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ* 2014;349:g6356.
 24. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rer Bras Cir*

- Cardiovasc. 2009; 24(2): 205-17. doi:10.1007/s11517-006-0119-0.
25. Almeida MB, Araujo CGS. Effects of aerobic training on heart rate. *Rev Bras Med Esporte, Niterói*, 2003 Apr; 9(2):113-120.
 26. Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *J Intensive Care Soc.* 2020;21(2):148-157. doi:10.1177/1751143719853744.
 27. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Plews D, Froelicher V. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(3):193-198. doi: 10.15420/aer.2018.27.2.
 28. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):153-9. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003.
 29. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, et al Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY).* 2018;10(2):166-177. doi: 10.18632 / envelhecimento.101386.
 30. Orban JC, Walrave Y, Mongardon N, Allaouchiche B, Argaud L, et al. Causes and Characteristics of Death in Intensive Care Units: A Prospective Multicenter Study. *Anesthesiology.* 2017;126:882-889. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001612>
 31. Fujitaa H, Acharya UR, Sudarshan VK, Ghistae DN, Subbhuraam VS, Eugene LWJ, et al. Sudden Cardiac Death (SCD) Prediction based on Nonlinear Heart Rate Variability Features and SCD Index. 2016;43:510-519.
 32. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation.* 2003;107:565-570. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000047275.25795.17>
 33. Jelinek HF, Md Imam H, Al-Aubaidy H, Khandoker AH. Association of cardiovascular risk using non-linear heart rate variability measures with the Framingham risk score in a rural population. *Front Physiology.* 2013;4:186.
 34. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, Freitas MIF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol* 2018;21(supl 1):E180021.supl.1. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.1>
 35. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7º Diretriz Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. ISSN-0066-782X. Volume 107, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2016.
 36. Menezes Júnior AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da Variabilidade da

- Freqüência Cardíaca em Pacientes Hipertensos, Antes e Depois do Tratamento com Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina II. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):165-8.
37. Menezes Junior AS, Duarte AP, Chaves ACS. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes pré-diabéticos e portadores de diabetes mellitus tipo 2. *Relampa* 2013;26(1):24-8.
 38. Coopmans C, Lai Zhou T, Henry RMA, Heijman J, Schaper NC, Koster A, et al. Both Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Lower Heart Rate Variability: The Maastricht Study. *Diabetes Care* 2020; dc192367. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-2367>.
 39. Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Caruso FCR, et al. Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(1):64-72. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(1):64-72.
 40. Macartney MJ, Notley SR, Herry CL, et al. Diminished heart rate variability in type 2 diabetes is exacerbated during exercise-heat stress. *Acta Diabetol* 2020; 57:899 - 901. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01482-z>.
 41. Macartney MJ, Notley SR, Herry CL, et al. Cardiac autonomic modulation in type 1 diabetes during exercise-heat stress. *Acta Diabetol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01505-9>.
 42. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:57-64. doi: 10.2147/DMSO.S123935. eCollection 2017.
 43. Rassi Jr A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol.* 8 ed., 2000.
 44. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.
 45. Tsioglou KI, Koutedakis Y, Dinas PC. Validation of the Polar RS800CX for assessing heart rate variability during rest, moderate cycling and post-exercise recovery. *F1000Research* 2018;7:1501. DOI: 10.12688/f1000research.16130.1
 46. Essner A, Sjöström R, Ahlgren E, Lindmark B. Validity and reliability of Polar® RS800CX heart rate monitor, measuring heart rate in dogs during standing position and at trot on a treadmill. *Physiol Behav.* 2013;114-115:1-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.03.002.
 47. Plaza-Florido A, Migueles JH, Mora-Gonzalez J, Molina-Garcia P, Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sanchez C et al. Heart Rate Is a Better Predictor of

- Cardiorespiratory Fitness Than Heart Rate Variability in Overweight/Obese Children: The ActiveBrains Project. *Front Physiol.* 2019;10:510. doi: 10.3389/fphys.2019.00510. eCollection 2019.
48. Plaza-Florido A, Migueles JH, Mora-Gonzalez J, Molina-Garcia P, Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sanchez C, et al. The Role of Heart Rate on the Associations Between Body Composition and Heart Rate Variability in Children With Overweight/Obesity: The ActiveBrains Project. *Front Physiol.* 2019;10:895. doi: 10.3389/fphys.2019.00895.
 49. Gosh D, Dutta S, Chakaraborty S, Samanta S. Chaos based nonlinear analysis to study cardiovascular responses to changes in posture. 2018;512:392-403
 50. Minatel V, Karsten M, Neves LMT, Beltrame T, Borghi-Silva A, Catai AM. Avaliação da frequência cardíaca à medida da pressão expiratória máxima estática e à manobra de Valsalva em jovens saudáveis. *Ver Bras Fisioter, São Carlos.* 2012 set/out; 16(5):406-13.
 51. Sousa FS de, Bachur JA, Paula LM de, Bachur CK. Análise das variáveis hemodinâmicas no posicionamento gravitacional. *Fisioter. mov.* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Apr 07]; 25(4): 795-802.
 52. Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, IV; Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2007 Abril; 88: Suplemento I.
 53. Marães VRF, Santos, MDB, Catai AM, Moraes FR, Oliveira L, Gallo Jr LZ, Silva E. Modulação do sistema nervoso autônomo na resposta da frequência cardíaca em repouso e à manobra de valsalva com o incremento da idade. *Rev. bras. fisioter.* 2004; 8(2), 97-103.
 54. ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério Padrão de Classificação Econômica Brasil [Internet]. ABEP. 2008. p. 1–3. Available from: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf.
 55. Matsudo S, Araujo T, Matsudo V, Andrade D. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Atividade Física e Saúde.* 2001;6(2):5–18.
 56. Zuttin RS, Moreno MA, César MC, Martins LEB, Catai AM, Silva E. Avaliação da modulação autônoma da frequência cardíaca nas posturas supina e sentada de homens jovens sedentários. *Rev. bras. fisioter.* [Internet]. 2008 Feb [cited 2020 Apr 07]; 12(1): 7-12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552008000100003&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552008000100003>.
 57. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*, Fifth edition. Boston: Duxbury, 2000.
 58. de Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, Joffe H, Schoevers RA, Oldehinkel AJ.

Association of Use of Oral Contraceptives With Depressive Symptoms Among Adolescents and Young Women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52–59. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2838

59. Anderl C, Li G, Chen FS. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. 2020;61(2):148-156. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13115>
60. Won E, Kim YK. Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):665-73. doi: 10.2174/1570159x14666151208113006.
61. Kubota Y, Chen LY, Whitsel EA, Folsom AR. Heart rate variability and lifetime risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol*. 2017;27(10):619-625.e2. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.08.024.
62. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45-56. doi: 10.1177/1099800419877442.
63. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci*. 2014;182:65-9. doi: 10.1016/j.autneu.2013.12.007
64. Karakas M, Haase T, Zeller T. Linking the sympathetic nervous system to the inflammasome: towards new therapeutics for atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):70-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx374.
65. Salmoirago-Blotcher E, Hovey KM, Andrews CA, Allison M, Brunner RL, Denburg NL et al. Psychological Traits, Heart Rate Variability, and Risk of Coronary Heart Disease in Healthy Aging Women—The Women's Health Initiative, *Psychosomatic Medicine*: 2019;81(3):256-264 doi: 10.1097/PSY.0000000000000672.
66. Smirnova EN, Loran EA, Shulkina SG, Podtaev SY, Trushin MV. Endothelial dysfunction and reduced heart rate variability in patients with metabolic syndrome. *Italian Journal of Medicine*. 2018;12:51-56. Doi: 10.4081/itjm.2018.847.
67. Worthen M, Cash E. Stress Management. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
68. Chinnaiyan KM. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):531-535. doi:10.1097/HCO.0000000000000649.
69. Vargas, MAO, Mancia, JR. A importância e seriedade do pesquisador ao apontar as limitações do estudo. *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília , v. 72, n. 4, p. 832-833, Aug. 2019 <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-720402>.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

Título da Pesquisa: IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS .

Pesquisador Responsável: Wagner Santos Araújo.

Telefones para contato: (73) 99955-1600; (73)99126-1143.

A Sr^a _____ está sendo convidada a participar da pesquisa " IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS", de responsabilidade do pesquisador Wagner Santos Araújo.

Objetivo e Justificativa

O presente estudo tem como objetivo principal: Verificar se existe diferença entre o balanço simpátovagal, medido pela Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), entre mulheres que utilizam e não utilizam COC.

Este trabalho justifica-se no fato de que a determinação dos valores normais de VFC representa uma importante área de estudos, servindo de base para avaliar alterações da mesma, nas diversas doenças que, direta ou indiretamente afetam o coração. Para isso, diversos estudos foram e estão sendo realizados em diferentes condições; porém, faz-se necessários estudos para investigarem a VFC em mulheres jovens com relação aos contraceptivos orais.

Passos do Estudo

Em primeiro lugar se faz necessário dizer que todas as informações pessoais (nome, endereço, dados pessoais) não serão expostas na pesquisa. É necessário também dizer que os participantes não terão nenhuma despesa financeira relacionada à pesquisa.

O primeiro passo de nosso trabalho ocorrerá no Laboratório de Fisiologia Humana da UNESULBAHIA(UNECE), Eunápolis –BA.

No primeiro passo serão coletados em uma única vez e em repouso os seus dados clínicos através de um Questionário Padrão e exame físico e informações sobre o nível de atividade física.

No segundo passo a voluntária será submetida à exames laboratoriais (uma única vez), com jejum prévio de 12 horas, para realização dos exames de Colesterol Total e Fracionado (HDL, LDL, VLDL, Triglicérides) e Glicemia - exames de sangue coletados no laboratório de Patologia Clínica Gontijo, com sede na cidade de Eunápolis-BA.

Sobre os exames de glicemia, colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicérides, todo o material utilizado para essas coletas é esterilizado e descartável e os exames serão realizados em laboratório especializado e por profissionais habilitados e experientes.

No terceiro passo, será realizado o Protocolo de monitorização da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) no Laboratório de Fisiologia Humana da UNESULBAHIA, em Eunápolis- BA, durante um período de 50 minutos.

O procedimento de registro da Variabilidade da Frequência Cardíaca será realizado colocando-se uma cinta no tórax da voluntária associada ao monitor Cardíaco

RS800CX®, que será colocado na região de punho esquerdo. A pressão arterial será mensurada de 3 em 3 minutos, a partir do início do registro da VFC, assim como a Frequência Cardíaca. Previamente ao registro da VFC a voluntária permanecerá em repouso inicial na posição sentada por 10 minutos. O registro da VFC será realizada da seguinte forma: [10 minutos em posição deitada na maca, 10 minutos sentada na maca e 10 minutos em pé; e ao final dos 40 minutos, a voluntária continuará a ser monitorada por mais 10 minutos na posição sentada, em uma cadeira com os pés apoiados no chão – sendo que, nos primeiros 20 segundos desses 10 minutos a voluntária realizará a partir de uma inspiração máxima, uma expiração forçada dentro de um sistema fechado constituído de um bocal acoplado a uma mangueira que, por sua vez, será acoplada a um medidor aneroide de pressão - um manovacuômetro, e o escape de ar pelas narinas será impedido utilizando um clipe nasal (Manobra de Valsalva); e no restante do tempo para completar esses 10 minutos a voluntária manterá a respiração espontânea].

Qualquer dúvida da voluntária, em relação a algum procedimento poderá ser sanada diretamente com o pesquisador responsável.

Sobre os riscos que esta pesquisa possa apresentar, neste estudo pode ocorrer certo desconforto por parte da voluntária durante a avaliação físico-clínica e coleta dos sinais vitais (de forma individualizada), em Laboratório de Fisiologia Humana da UNESULBAHIA pelo Pesquisador Responsável; assim como durante a coleta de sangue para os exames laboratoriais em Laboratório Especializado (Selo ISO 9001/2008), coletado por profissionais especializados deste Laboratório; e durante o registro da VFC no Laboratório de Fisiologia Humana da UNESULBAHIA. Porém os danos aqui expostos (caso venham a ocorrer) são muito pequenos quando comparados aos resultados que esta pesquisa pode trazer. Esta pesquisa atenderá a voluntária de forma mais individualizada possível para que fiquem mais à vontade. Em qualquer momento a voluntária pode interromper ou finalizar a sua participação da pesquisa quando quiser sem que haja algum prejuízo para a mesma. O pesquisador responsável prestará toda a ajuda necessária para diminuir qualquer desconforto que eventualmente possa ocorrer à voluntária decorrente desta pesquisa.

Com relação aos benefícios desta pesquisa, partindo da análise das variáveis cardiorrespiratórias deste estudo como parte integrante da avaliação fisioterapêutica, é possível obter informações fundamentais das condições fisiológicas da voluntária

e, com isso identificar precocemente possíveis alterações que contribuirão com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Por utilizar de métodos com orçamento viável, a modulação cardíaca nas voluntárias deste estudo pode trazer resultados sobre a função autonômica que ajudem no desenvolvimento de meios de prevenção de doenças cardiovasculares relacionadas ao uso de contraceptivos orais e estilo de vida contribuindo para o desenvolvimento da Saúde Pública.

Fica assegurado o direito da voluntária, a qualquer momento do estudo, de desistir de participar da pesquisa.

Para maiores esclarecimentos, o contato para correspondência e número de telefone encontra-se abaixo:

Maternidade Climério de Oliveira. Rua do Limoeiro, 137 – Nazaré, Salvador – BA, CEP 40055-150. Telefone: (71) 3283-9275.

Eunápolis, _____ de _____ de 20__.

Nome e assinatura da voluntária

CPF

Apêndice 2 - Questionário Padrão e Exame Físico

QUESTIONÁRIO PADRÃO E EXAME FÍSICO

Data: ____/____/____

1.Momento

Identificação – Dados Socioeconômicos

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Idade: ____anos Sexo: (X)F ()M

Cidade onde reside: _____ Telefone: () _____

- Grau de instrução: () Ensino Fundamental
 () Ensino Médio
 () Ensino Superior Incompleto
 () Ensino Superior Completo

Profissão/Ocupação: _____

Como você se considera (cor/raça)?

() branca () preta () parda () amarela

() indígena () sem declaração

Usa o Sistema único de Saúde? () Sim () Não

Usa o Sistema privado de Saúde? () Sim () Não

Posse de Plano de Saúde: () Sim () Não

Contando com você, quantas pessoas moram em seu domicílio?

Renda Familiar (soma da renda de todos os que moram em seu domicílio, contando com você) em R\$:

_____ () Não declarou.

2.Momento:

Pratica algum exercício físico? () Sim () Não

Se você respondeu “*Sim*” quanto a prática de exercício físico, responda:

a) Há quanto tempo você treina?

b) Qual a frequência da prática de exercício físico?

() 1 x por semana () 2 x por semana () 3 x por semana

() 4 x por semana () 5 x por semana () 6 x por semana

() Todos os dias da semana

Você tem diagnóstico de Síndrome do Ovário Policístico? () Sim () Não

Apresenta alguma doença metabólica? () Sim () Não

Apresenta alguma doença osteomioarticular? () Sim () Não

É hipertensa? () Sim () Não

Faz uso de betabloqueadores? () Sim () Não

Apresenta disfunções hormonais? () Sim () Não

Faz uso de hormônios da tireóide? () Sim () Não

Apresenta alguma disfunção ginecológica? () Sim () Não

É fumante? () Sim () Não

É etilista? () Sim () Não

É usuária de drogas ilícitas? () Sim () Não

Apresenta alguma doença não citada acima?

() Sim () Não

Se *Sim*, Qual (is)?

É nulípara (mulher que nunca teve filhos)? () Sim () Não

Contraceptivo oral

Não utiliza () Se *Não utiliza*, qual o tempo do ciclo menstrual em dias? _____

Utiliza ()

Qual utiliza: _____

Nome e Dosagem de Etinilestradiol (μg): _____ / _____

Nome e Dosagem de Progestagênio: _____ / _____

Tempo de uso: () Inferior a 01 ano () Igual ou superior a um ano

Descrição Exata do Tempo de uso (exemplo: 1 ano e 2 meses):

3. Momento

Massa corpórea: _____ Kg

Altura: _____ cm

IMC: _____ Kg/m²

Circunferência Abdominal: _____ cm

Pressão Arterial em repouso decúbito dorsal na maca: _____ mmHg

Pressão Arterial em repouso decúbito dorsal na cadeira: _____ mmHg

Pressão Arterial em repouso ortostase: _____ mmHg

FC de repouso: _____ bpm

Apêndice 3 - Protocolo de monitorização da VFC

IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS

Pesquisador Responsável: Prof. Msc. Wagner Santos Araujo – Doutorando em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO DA VFC

Nome:

Data:

Minutos	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	Frequência Cardíaca (bpm)
INICIAR EM DECÚBITO DORSAL			
00'			
03'			
06'			
09'			
MUDANÇA DE DECÚBITO DORSAL PARA SEDESTAÇÃO			
10'			
12'			
15'			
18'			
MUDANÇA DE SEDESTAÇÃO PARA ORTOSTASE			
20'			
21'			
24'			
27'			
MUDANÇA DE ORTOSTASE PARA SEDESTAÇÃO (Manobra de Valsalva, durante 20 segundos, obstruindo o ofício) Manter o fluxo em 40 cm/H2O			
30'			
33'			
36'			
39'			
FIM DA MONITORIZAÇÃO CARDÍACA			
40'			

Assinatura da voluntária

Apêndice 4 – Artigo “Impacto do Tônus Autonômico na Modulação Cardiovascular em Mulheres que Utilizam ou não Contraceptivos Orais Combinados”.

Wagner Santos Araújo, M.Sc.*, Giulliano Gardenghi, D.Sc**, Marvyn de Santana do Sacramento***, Pedro Henrique Santos****, Ana Marice Teixeira Ladeia, D.Sc.*****, Jefferson Petto, Ft., D.Sc.*****

Doutorando em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA, Docente do Curso de Fisioterapia da UNESULBAHIA, Eunápolis/BA. **Coordenador Técnico do Instituto Movimento Reabilitação - Goiânia, GO. *Acadêmico de Fisioterapia, Faculdade Social da Bahia, Salvador/BA, **** ACTUS CORDIOS Reabilitação Cardiovascular, Respiratória e Metabólica, Salvador, Bahia, Brazil. *****Médica, Coordenadora da Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA. *****Docente do Curso na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Faculdade Social da Bahia, Universidade Salvador e Faculdade Adventista da Bahia.*

RESUMO

Introdução: O uso prolongado de contraceptivos orais combinados (COC) de baixa dosagem favorecem a instalação de doenças cardiometabólicas e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) permite predizer o risco de futuras intercorrências. **Objetivo:** Verificar se existe diferença entre o balanço simpatovagal, medido pela VFC, entre mulheres que utilizam e não utilizam COC. **Métodos:** Trata-se de um estudo de natureza observacional, transversal com abordagem analítica quantitativa, que contou com a participação de mulheres jovens categorizadas como irregularmente ativas pelo *International Physical Activity Questionnaire*(IPAQ) divididas em grupo que utiliza (GCOC) ou não (GSCOC) COC. Foram incluídas apenas mulheres com idade entre 18 e 30 anos, Índice de Massa Corpórea(IMC) $\geq 18,5\text{kg/m}^2$ e $\leq 24,9\text{kg/m}^2$, Ciclo menstrual regular, normolipídicas, Nulíparas e Circunferência Abdominal $< 80\text{cm}$. A monitoração da VFC foi realizada no domínio da frequência pelos índices: High Frequency(HF), Low Frequency(LF), Intervalor RR, Very Low Frequency (VLF) e razão LF/HF, em decúbito dorsal(DD), sedestação(SD), ortostase(OT), e sedestação com Manobra de Valsalva(SMV), com tempo de avaliação de 10 minutos para cada posição. **Resultados:** 30 mulheres foram selecionadas para esta pesquisa sendo 12 alocadas no GCOC e 18 no GSCOC. Durante a fase de SD o GCOC apresentou maior valor pela razão LF/HF ($p=0,04$) e HF em OT ($p=0,02$) quando comparados ao GSCOC. **Conclusão:** embora não

tenhamos encontrado diferenças estatísticas em todas as posições, a análise de tendência das medianas nos leva a aventar a hipótese de que mulheres que utilizam COC têm maior atividade simpática e menor atividade parassimpática comparadas as suas congêneres sem uso de COC.

ABSTRACT

Introduction: The prolonged use of low-dose combined oral contraceptives (COC) favors the onset of cardiometabolic diseases and the heart rate variability (HRV) allows to predict the risk of future complications. **Objective:** To verify if there is a difference between the sympathovagal balance, measured by HRV, between women who use and do not use COC. **Methods:** This is an observational, cross-sectional study with a quantitative analytical approach, with the participation of young women categorized as irregularly active by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) divided into groups that they use (GCOC) or not (GWCO) COC. Only women aged between 18 and 30 years, Body Mass Index (BMI) $\geq 18.5 \text{ kg / m}^2$ and $\leq 24.9 \text{ kg / m}^2$, regular menstrual cycle, normolipids, nulliparous and abdominal circumference $< 80 \text{ cm}$ were included. HRV monitoring was performed in the frequency domain using the following indices: High Frequency (HF), Low Frequency (LF), RR Interval, Very Low Frequency (VLF) and LF / HF ratio, in the supine position (DD), sedation (SD), orthostasis (OT), and sedation with Valsalva Maneuver (SMV), with an evaluation time of 10 minutes for each position. **Results:** 30 women were selected for this research, 12 of which were allocated to the GCOC and 18 to the GWCO. During the SD phase, the GCOC showed higher value for the LF / HF ratio ($p = 0.04$) and HF in OT ($p = 0.02$) when compared to the GWCO. **Conclusion:** although we did not find meaningful differences in all positions, the trend analysis of the medians leads us to suggest the hypothesis that women who use COC have greater sympathetic activity and less activity compared to their counterparts without using COC.

INTRODUÇÃO

As Nações Unidas reportaram que em 2019 o número de mulheres em idade reprodutiva fazendo uso de métodos contraceptivos foi superior a 920 milhões.¹

Dentre as possibilidades ofertadas para o controle de natalidade existem os Contraceptivos Orais (CO), que representam a quarta opção mais utilizada, contabilizando 151 milhões de mulheres no mundo.¹

Em 2018, nosso grupo publicou um estudo observacional que investigou os níveis de Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em mulheres jovens que faziam uso de COC. Os resultados da pesquisa mostram que os valores de LDL oxidada é maior em mulheres em uso de COC quando comparadas a mulheres que não utilizam COC.² Outros estudos prévios, de similar metodologia, também realizados por nosso grupo, apontam que mulheres em uso de COC apresentam maior lipemia pós-prandial³ e inflamação subclínica⁴ e pior perfil lipídico quando comparada a suas congêneres sem uso de COC.³ Esses achados levantam a hipótese de que outras variáveis que servem como marcadores de risco cardiovascular, podem estar alteradas também nessa população, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Entre os avanços tecnológicos para o estudo do sistema cardiovascular, está a avaliação da VFC, um método não invasivo capaz de determinar os níveis de interação entre o sistema nervoso autônomo e o coração. A VFC pode ser avaliada a partir de um frequencímetro capaz de registrar o tempo de cada intervalo RR no eletrocardiograma, sendo a maior padronização destas distancias um indicativo de baixa VFC e uma caracterização da predominância da descarga simpática.⁵

A predominância da função simpática sobre o corpo, principalmente sobre o sistema cardiovascular, é um fator preditor de morte. Em 2013 um estudo de coorte com 11.715 participantes, seguidos por 19 anos, demonstrou que a redução na VFC, está intimamente relacionada a maior incidência de fibrilação atrial, que podem levar a insuficiência cardíaca e aumentam o risco de demência por acidente vascular encefálico e morte súbita.⁶ Além disso, um estudo de revisão sistemática com metanálise envolvendo aproximadamente 22 mil participantes, verificou que em população com baixa VFC os riscos de eventos cardiovasculares aumentam de 30 a 45% quando comparados aos seus pares com maior variabilidade.⁷

Apesar dos resultados de pesquisas já mencionados envolvendo o uso da VFC, a literatura atual não dispõe de tal avaliação para mulheres em uso de COC. Assim, o objetivo deste trabalho é verificar se existe diferença entre o balanço simpatovagal, de mulheres que utilizam e não utilizam COC.

Diante do exposto surge a pergunta motriz deste estudo: Existe diferença

entre o balanço simpátovagal, medido pela VFC, entre mulheres que utilizam e não utilizam COC?

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza observacional, transversal com abordagem analítica quantitativa, com grupo de comparação. Para esta pesquisa foram selecionadas 30 voluntárias de acordo com os critérios de elegibilidade listados a seguir, sendo divididas em Grupo que utiliza (GCOC; n=12) e não utiliza contraceptivo oral combinado (GSCOC; n=18).

Crítérios de Elegibilidade

Participaram deste estudo mulheres jovens irregularmente ativas, saudáveis e com características antropométricas semelhantes, e que estiveram de acordo com os seguintes critérios:

- Mulheres jovens Irregularmente ativas;
- Idade entre 18 a 30 anos;
- Com ou sem COC há pelo menos um ano;
- Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$;
- Ciclo menstrual regular;
- Normolipídicas
- Nulíparas;
- Circunferência Abdominal $< 80 \text{ cm}$.

Foram consideradas como critérios de exclusão mulheres que apresentaram os seguintes aspectos:

- Tabagistas, etilistas, usuárias de drogas; (autorreferida)
- Síndrome do Ovário Policístico; (autorreferida)
- Presença de doenças metabólicas ou cardiovasculares; (autorreferida)
- Hipertensão Arterial Sistêmica;
- Disfunções hormonais e ginecológicas; (autorreferida)
- Uso de hormônios da tireoide. (autorreferida)

As voluntárias responderam um questionário o questionário internacional de atividade física (*International Physical Activity Questionnaire* -IPAQ-versão curta) e perguntas sobre os critérios de exclusão supracitados. Verificada a concordância com os termos da pesquisa, as voluntárias foram convidadas a assinar o termo de consentimento Livre e esclarecido. Em seguida passaram pelo exame físico e, na ausência de fatores impeditivos, foram encaminhadas para a análise laboratorial e, posteriormente, avaliação da VFC.

O Exame físico contou com a avaliação da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), índice de massa corporal e medida da circunferência abdominal. A PAS, PAD e FC foram mensuradas com as participantes em sedestação após 5 minutos de repouso. Foi utilizado o um medidor de pressão digital semiautomático de braço da marca Omron®, (HEM-7113), calibrado previamente, com manguito ajustado para a circunferência do braço. A FC foi avaliada na mesma posição com o freqüecímetro Polar RS800CX®. Para o calculo do IMC utilizou-se a fórmula: massa (kg)/ Altura(m)².

Não houve diferença significativa entre as variáveis antropométricas. A cor das voluntárias variou da seguinte forma para o GCOC e GSCOC, respectivamente, branca (5; 2), Parda (6; 10) e Negras (1; 6). As principais características das amostras são demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características e exame físico das mulheres que utilizam ou não Contraceptivos Orais Combinados.

Variáveis	GCOC (n=12)		GSCOC (n=18)		Valor de p*
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	23	3	21	3	0,20
IMC (Kg/m²)	22	2	21	2	0,25
Circunferência abdominal (cm)	73	5	70	5	0,12
FC de Repouso (bpm)	76	11	78	11	0,56
PAS repouso (mmHg)	115	10	116	9	0,70
PAD repouso (mmHg)	73	8	72	10	0,64

*Teste T de Student; bpm = batimentos por minuto; FC = Frequência Cardíaca; DP = Desvio Padrão; GSCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; IMC = Índice de Massa Corporal.

A análise laboratorial compreendeu exames de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL),

lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) colesterol, triglicérides (TG) e glicemia de jejum (GJ) no Laboratório Gontijo Guimarães (com ISO 9001). As voluntárias fizeram jejum de 12 horas para a coleta de exames bioquímicos de sangue. As mesmas foram orientadas pelo fisioterapeuta responsável à manterem uma dieta do cotidiano, 48 horas antes do jejum.

Cuidados pré-avaliação da VFC

Para a aplicação desse Protocolo e de forma prévia, o fisioterapeuta responsável orientou as voluntárias a não ingerirem café, refrigerantes e chá, assim como a realização de qualquer atividade física além da do cotidiano, por 24 horas antes da monitorização da VFC e ressaltou sobre a importância de cada jovem dormir por um período mínimo de 8 horas na noite que antecedeu à data agendada para essa monitorização.

Cada voluntária foi submetida ao protocolo de atendimento individual no período da noite, agendada entre o horário de 19 à 22h, a fim de evitar interferências do ritmo circadiano e o laboratório foi climatizado com média de temperatura de 23°C.

Protocolo de monitorização da VFC

O fisioterapeuta responsável colocou na voluntária a cinta torácica do Polar RS800CX®, abaixo do apêndice xifoide, e o frequencímetro Polar RS800CX® na região do pulso esquerdo. Um fisioterapeuta assistente registrou no protocolo a PAS, PAD e a FC. Esse frequencímetro gravou o registro da VFC e os dados foram analisados através do software Polar Precision Performance, do Polar RS800CX®.

A participante permaneceu em repouso na posição de decúbito dorsal, com respiração espontânea por 10 minutos antes do início da monitoração. Em seguida, o protocolo de monitorização da VFC com o Polar RS800CX foi composto pela frase “decúbito dorsal”, que ocorreu no tempo 00’. Essa posição de decúbito dorsal durou 10 minutos. No tempo 10’ houve a “Mudança de decúbito dorsal para a sedestação”. A fase de sedestação durou 10 minutos. A “Mudança de sedestação para ortostase” ocorreu no tempo 20’. A ortostase durou 10 minutos. A “Mudança de ortostase para sedestação com Manobra de Valsalva” iniciou no tempo 30’(durante 20 segundos). A sedestação com Manobra de Valsalva durou 10 minutos. O “Fim da Monitorização

Cardíaca” ocorreu no tempo 40’. Por fim, o fisioterapeuta assistente orientou a voluntária a assinar no final do Protocolo.

Teste autonômico cardiovascular – Manobra de Valsalva;

A Manobra de Valsalva (MV) é um teste autonômico cardiovascular⁸. Esse teste é mensurado através de um manovacuômetro (Ger-Ar®), com variação de ± 120 cmH₂O e ocorreu dentro do Protocolo de Monitorização da VFC. O fisioterapeuta assistente colocou na jovem um clip nasal – adulto (marca Speedo®), para evitar escapes de ar, preparando a jovem para a MV. A jovem então passou a respirar apenas pela boca, sendo solicitado que a participante sustentasse uma pressão de +40 cmH₂O.

Análise de Dados

A análise dos dados do registro da VFC foi realizada de forma cega e independente por uma fisioterapeuta com especialização e experiência em fisioterapia cardiovascular. O analisador não teve acesso aos dados das voluntárias sobre uso ou não de COC e analisou a VFC pela Transformada Rápida de Fourier⁹.

A VFC de cada voluntária foi avaliada no Domínio da Frequência (DF) na densidade de potência espectral¹⁰, uma vez que a população acessível deste estudo foi monitorizada em situação de repouso.

Para analisar o DF, usou-se a Transformada Rápida de Fourier (FFT). A partir dos componentes de Alta Frequência (HF) e Baixa Frequência (LF), dadas em unidades absolutas (ms²), obteve-se o componente total de potência. Com relação as unidades normalizadas, dividiu-se o poder absoluto de um componente de HF ou de LF (ms²) pelo elemento total de potência, através da subtração da VLF e fazendo a multiplicação dessa relação por 100. Esse cálculo foi realizado para computar essas unidades normalizadas. A banda de LF tem como modulador o tônus simpático e o tônus vagal; a banda de HF é modulada pela atividade parassimpática e a razão LF/HF corresponde ao balanço simpático-parassimpático⁹.

Estimativa Amostral

O cálculo amostral foi baseado em um estudo piloto onde a média do grupo teste foi de 1,06 (DP = 0,78) e no grupo controle a média foi de 0,78 (DP = 0,18), um tamanho de amostra de 24 sujeitos, 12 em cada grupo, foi suficiente para detectar uma diferença entre os grupos para a medida LF/HF, usando um teste t bicaudal para diferença entre médias com poder de 80% e nível de significância de 5%.

Tabulação e Análise Estatística dos Dados

Os dados da coleta foram analisados através do software R Versão 3.5.2. www.r-project.org. Das variáveis quantitativas foi verificada a normalidade da distribuição dos dados, através da análise da simetria, curtose e o Teste de Shapiro-Wilk. Em caso de distribuição normal foi utilizada média e desvio padrão (Idade, Índice de Massa Corporal, Circunferência Abdominal, Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica) com Teste T de Student bidirecional para amostras independentes. Para distribuição não normal, os dados foram representados como mediana e quartis (RR, LF, HF, LF/HF) com Teste de Mann-Whitney bidirecional para amostras independentes e intervalo de confiança de 95%.

Para comparar a diferença entre as posições atual e a anterior (Delta) para cada variável (RR, LF, HF, LF/HF), foi aplicado o Teste bidirecional de Mann-Whitney para amostras independentes.

O nível de significância adotado foi de 5%.

Aspectos Éticos

Este estudo, em toda a sua extensão observou as diretrizes sobre Pesquisa com Seres Humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira/UFBA de CAAE: 53125516.0.0000.5543.

RESULTADOS

Na comparação entre os deltas dos grupos, os valores da Razão LF/HF foram maiores no GCOC quando comparadas as posições Sedestação e decúbito dorsal. Os valores com as mudanças de posição podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação intergrupo dos deltas das variáveis analisadas.

Deltas RR (ms)	GCOC		GSCOC		Valor de p [*]
	Mediana	Desvio Interquartil	Mediana	Desvio Interquartil	
SD – DD	-16,78	564,79	-3,20	258,11	0,76
OT – SD	-466,09	987,46	-197,60	790,94	0,67
SMV – OT	181,63	1328,76	177,26	260,31	0,93
Deltas LF (ms²)					
SD – DD	56,53	223,21	30,43	106,39	0,70
OT – SD	-70,31	271,66	11,00	244,70	0,15
SMV - OT	86,40	313,52	-11,17	100,92	0,11
Deltas HF (ms²)					
SD – DD	-61,78	256,14	-50,06	391,64	0,64
OT – SD	-156,08	353,52	-64,24	311,23	0,67
SMV – OT	109,64	158,59	41,20	148,15	0,09
Deltas LF/HF					
SD – DD	0,35	0,37	0,09	0,26	<0,01
OT – SD	1,38	2,92	0,09	0,58	0,51
SMV – OT	-0,97	3,50	-0,12	0,29	0,26

O delta se estabeleceu como a diferença entre a postura atual e a postura anterior. *Teste bidirecional de Mann-Whitney para amostras independentes. GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; DD = Posição de Decúbito Dorsal; OT = Posição de Ortostase; SD = Posição de Sedestação; SMV = Posição de Sedestação com Manobra de Valsalva.

Para comparação entre os valores de R-R, LF, HF e razão LF/HF intragrupo nas mudanças de decúbito foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, ou seja, cada uma dessas variáveis foi analisada separadamente em virtude do tempo para se verificar como a mudança de postura interferiu na atividade do sistema nervoso autônomo.

Na comparação intragrupo do GCOC e GSCOC, os valores de R-R, LF, HF e

razão LF/HF, comparados nas posições Decúbito Dorsal Vs Sedestação; Sedestação Vs Ortostase e Ortostase Vs Manobra de Valsalva, não demonstraram diferenças estatísticas ($p>0,05$).

Tabela 3. Avaliação intergrupo da VFC de mulheres sedentárias que utilizam ou não Contraceptivos

Variáveis	Uso de contraceptivo oral						Valor de p
	GCOC (n=12)			GSCOC (n=18)			
	Mediana	q1-q3	IC 95%	Mediana	q1-q3	IC 95%	
Decúbito Dorsal							
R-R (ms)	1817	1064-3494	1050-3535	1893	1084-4310	1147-4035	0,52
LF (ms ²)	650	350-1028	348-1052	993	440-1080	508-1059	0,29
HF (ms ²)	709	488-1028	478-1027	1010	561-1427	619-1358	0,17
LF/HF	0,89	0,78-1,30	0,78-1,31	0,90	0,70-1,00	0,71-0,97	0,35
Sedestação							
R-R (ms)	1773	1051-3525	1036-3692	1697	1041-3944	1085-3748	0,92
LF (ms ²)	669	453-1306	451-1338	935	556-1253	572-1210	0,52
HF (ms ²)	498	268-941	267-957	841	446-1347	482-1201	0,19
LF/HF	1,39	1,02-1,98	1,01-2,01	1,01	0,96-1,10	0,98-1,06	0,04
Ortostase							
R-R (ms)	1005	865-2203	858-2243	1471	880-3392	937-3054	0,42
LF (ms ²)	644	230-1079	220-1095	888	479-1247	526-1159	0,33
HF (ms²)	263	89-649	86-652	679	366-1001	405-995	0,02
LF/HF	2,41	1,03-6,27	1,04-6,40	1,16	1,03-1,68	1,04-1,31	0,29
Sedestação com Manobra de Valsalva							
R-R (ms)	2256	1033-3284	1026-3299	1738	1090-3437	1145-3062	0,69
LF (ms ²)	850	517-976	502-980	683	431-1177	471-1098	0,85
HF (ms ²)	501	309-887	300-891	691	428-1173	442-1093	0,19
LF/HF	1,45	1,00-2,28	1,00-2,31	1,02	0,99-1,19	1,00-1,18	0,15

Orais Combinados.

#Teste a Posteriori de Dunn; GCOC= Grupo Contraceptivo Oral; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral. HF = High Frequency - variável espectral Alta Frequência; LF = Low Frequency – variável espectral Baixa Frequência; LF/HF = Low Frequency/High Frequency – Baixa Frequência/Alta Frequência: representa um índice de equilíbrio da razão simpático/parassimpático. q1-q3 = intervalo do primeiro quartil a terceiro quartil. IC 95% = Intervalo de Confiança 95%. R-R = distância entre duas ondas R consecutivas.

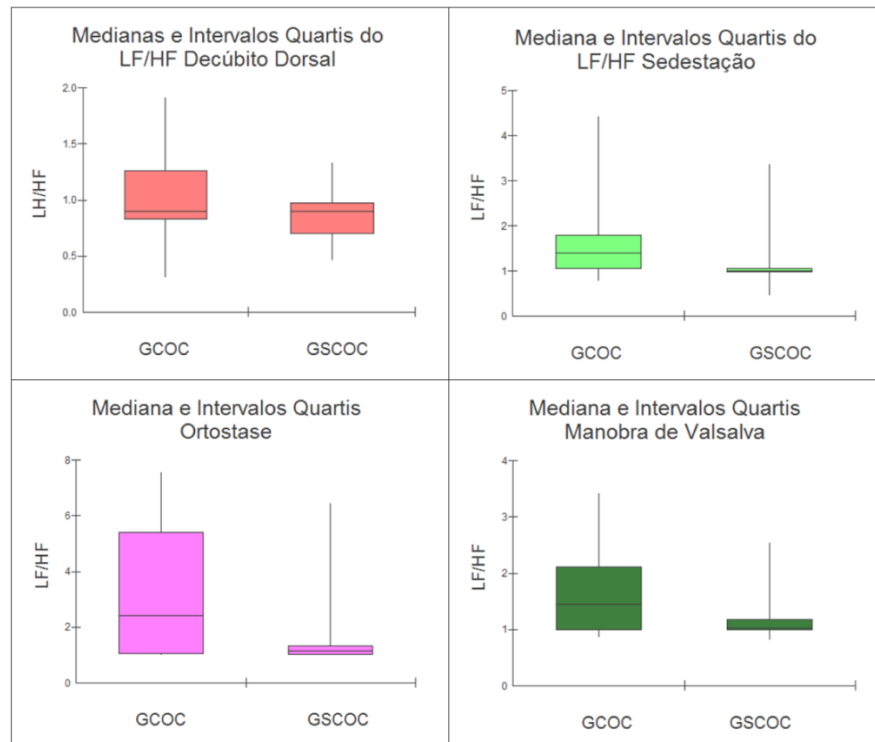


Figura 1 – Mediana e intervalos interquartis em diferentes posições para a razão LF/HF. LF/HF: Low Frequency/High Frequency (Baixa Frequência/Alta Frequência) – representa um índice de equilíbrio da razão entre o sistema nervoso simpático/parassimpático. GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado.

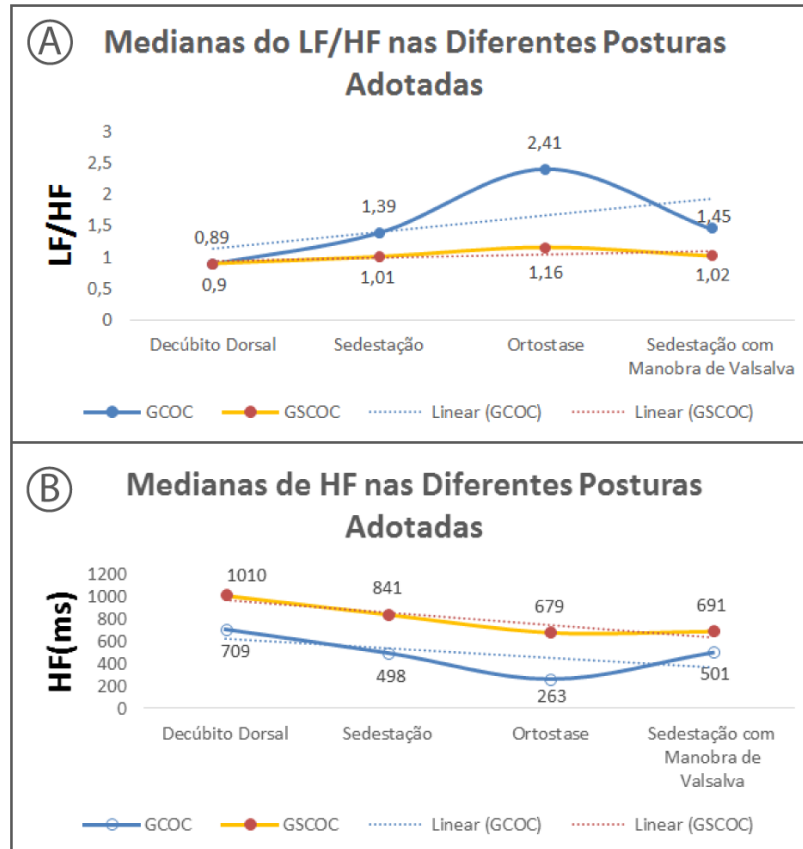


Figura 2. Comportamento das medianas dos Grupos com (GCOC) e Sem uso do Contraceptivo Oral Combinado (GSCOC) para a razão LF/HF (A) e HF (B) nas diferentes posturas. LF/HF = Low Frequency/High Frequency – Baixa Frequência/Alta Frequência: representa um índice de equilíbrio da razão simpático/parassimpático. HF = High Frequency – Alta Frequência: representa atividade parassimpática.

DISCUSSÃO

A condução desta pesquisa permitiu comparar o comportamento da VFC entre mulheres sedentárias que utilizam e não utilizam COC. Para tanto, foram utilizadas medidas de repouso (Decúbito Dorsal e Sedestação) e medidas de esforço (Ortostase e MV). Basicamente, embora não tenhamos observado diferenças entre as variáveis analisadas e também na principal variável do estudo, Razão LF/HF, podemos inferir que existe uma tendência de que mulheres em uso de COC apresentem maior atividade simpática e retirada parassimpática durante medidas de esforço e menor atividade parassimpática em repouso. Essa tendência pode ser melhor observada principalmente na Figura 2.

A hipótese sugerida neste estudo, se baseia em achados que podem ser observados desde a seleção da amostra. A inclusão de critérios de exclusão mais rígidos e a homogeneidade da amostra (Tabela 1) são fatores importantes. Critérios

que sabidamente poderiam aumentar a atividade simpática foram minimizados. Por exemplo, com base em estudos observacionais realizados previamente por nosso grupo, nos quais visualizamos que mulheres em uso de COC tem maior prevalência de dislipidemias subclínicas^{2,3} e consequente inflamação subclínica⁴, resolvemos incluir como critério de exclusão valores de triglicérides, de LDL e HDL fora dos valores de referência da normalidade. Sabemos que a alteração dessas variáveis, bem como outras incluídas nos critérios de exclusão deste estudo, como presença de hiperglicemia, síndrome do ovário policístico e utilização de hormônios, podem elevar a inflamação subclínica. A elevação da inflamação subclínica, por sua vez, aumenta a atividade simpática. Essa decisão, aumentou a validade interna do trabalho e a segurança nos resultados observados, que nos levam a pensar mais puramente na associação entre o uso de COC e o balanço simpátovagal.

Ainda nesse sentido, embora tenhamos encontrado diferença pela Razão LF/HF somente em sedestação (Tabela 3), a observação da linha de tendência da Figura 2(A), nos mostra algo diferente. Ao analisa-la, observamos que ambos os grupos partem basicamente do mesmo valor da mediana (Decúbito Dorsal), no entanto, a linha de tendência da Razão LF/HF ao longo das mudanças posturais, do GCOC, se afasta claramente da linha de tendência do GSCOC. A elevação da atividade simpática no GCOC, fica mais evidente na primeira posição de esforço (Ortostase). Mesmo a VFC tendo se comportado de forma semelhante em ambos os grupos durante as diferentes posturas, é possível observar nitidamente maior magnitude de elevação da atividade simpática no GCOC.

Reforçando esse balanço simpátovagal desfavorável do GCOC, está a análise do comportamento do Índice HF. Nesse caso, ao observar a Figura 2(B) podemos destacar que tanto a mediana de repouso (Decúbito Dorsal) quanto a mediana nas demais posturas adotadas no teste, foi menor no GCOC. Mesmo sendo detectada diferença somente em Ortostase (Tabela 3), o acompanhamento da linha de tendência da Figura 2(B), nos induz a admitir a hipótese de que a atividade parassimpática de repouso e em esforço é menor em mulheres que fazem uso de COC. Em suma, com base nessa análise, podemos aventar a ideia de que embora tenhamos atingido a suficiência amostral, o tamanho reduzido da amostra pode ter nos levado a cometer o erro estatístico do Tipo II. Essas inferências são reforçadas na contemplação dos Box-Plots da Figura 1.

Apesar de acabarmos de expor um pensamento subjetivo, que merece uma reflexão crítica dos leitores, e de nosso delineamento pesquisa não poder gerar relação de causalidade perfeita, alguns estudos corroboram com nossa ideia.

A depressão vem sendo associada a um padrão pró-inflamatório gerado pela elevação da atividade simpática e rebaixamento parassimpático. Recentemente um estudo de coorte¹¹ publicada no JAMA relatou que o uso de COC por adolescentes esteve relacionado a maiores sintomas de depressão. Coadunando com estes resultados, a pesquisa de Anderl et al.¹², realizada nos Estados Unidos, verificou relação positiva entre o uso de COC e depressão na idade adulta, principalmente quando o uso esteve presente na adolescência, sendo sugerida como principal fase de atenção ao uso do fármaco. A ligação entre os pontos citados advém da interação entre a hiperativação simpática com a liberação de substâncias pró-inflamatórias como a Interleucina 1 e Fator de Necrose Tumoral alfa, bem como a diminuição na liberação de Interleucina-10, substância anti-inflamatória mediada pela atividade parassimpática.¹³

Finalmente, se estivermos no sentido correto de pensamento, uma pergunta deve ser feita e respondida: Quais as implicações clínicas da maior atividade simpática e menor atividade parassimpática em mulheres que utilizam COC?

Valores aumentados da razão LF/HF durante o repouso são preditores de pior condição cardiovascular. O estudo de coorte realizado por Kubota et al.¹⁴ verificou em população de 4 comunidades americanas, que a VFC é inversamente relacionada ao risco de doenças cardiovasculares e se intensificam com a elevação da idade, independente do sexo. Além disso, a metanálise de estudos de coorte publicada em 2020 por Fang et al.¹⁵ integrou os resultados de 28 estudos com um total de 3.094 pessoas, demonstrando que a diminuição da VFC está intimamente relacionada ao aumento do risco de morte, sejam por causas diversas, ou ligadas ao sistema cardiovascular sendo, esta última 46% maior em pessoas com VFC diminuída.

Como dito anteriormente, o índice HF, cujo aumento está relacionado a maior proteção cardiovascular, também esteve deprimido para o GCOC durante a ortostase. Este marcador específico para atividade vagal serve de alerta para a manutenção da homeostase corporal pela ótica inflamatória. Uma atividade parassimpática diminuída pode afetar o controle da atividade imunológica pela inibição da via anti-inflamatória colinérgica. O sistema de controle colinérgico atua

através do nervo vago sobre o baço, inibindo liberação do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Uma falha nesse sistema pode resultar em aumento da atividade inflamatória que reforçam o aumento da atividade simpática gerando um ciclo de retroalimentação positiva.^{16,17}

A VFC também vem sendo inversamente relacionada à incidência da doença arterial coronariana e este evento pode estar atrelado as mudanças do equilíbrio inflamatório sistêmico, cuja resposta pode ser a lesão do endotélio, um ponto inicial para a doença aterosclerótica. Neste sentido, a pesquisa de Smirnova et al.¹⁸ também já demonstrou que o que a disfunção do endotélio está relacionada com os menores níveis de VFC.

Outros aspectos como o risco de morte súbita e fibrilação atrial também são contemplados como possíveis desfechos dos valores deprimidos da VFC⁶. Em suma, estas considerações reforçam a necessidade dos profissionais de saúde que militam com essa população estarem atentos para o maior risco de desenvolvimento de DCV a médio e longo prazo nesse grupo, mesmo na ausência de outras características que favoreçam a instalação das DCV.

Limitações do Estudo

Uma possível limitação deste trabalho é a ausência de uma avaliação e comparação do nível de estresse entre as amostras dos dois grupos envolvidos. O estresse pode ser considerado como uma condição tal qual o sistema simpático está superativado e resulta em comprometimentos de domínios psicológicos, físicos e do comportamento do sujeito, ou mesmo, como eventos que podem atrapalhar a homeostase corporal^{19,20}.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que embora não tenhamos encontrado diferenças estatísticas entre a Variabilidade da Frequência Cardíaca, em todas as medidas de repouso e de esforço, a análise de tendência dos dados nos levam a aventar a hipótese de que mulheres que utilizam contraceptivo oral combinado tem maior atividade simpática em ortostase e menor atividade parassimpática desde o repouso quando comparadas as suas congêneres sem uso de contraceptivo oral combinado.

REFERÊNCIAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet (ST/ESA/SER.A/435).
2. Santos ACN, Petto J, Diogo DP, Seixas CR, Souza LH, Araújo WS, et al. Elevação da Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em Usuárias de Contraceptivo Oral Combinado. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2018;111(6):764-770. <https://doi.org/10.5935/abc.20180194>.
3. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta BA, Santos ACN, Gomes Neto M, et al. Comparação da Lipemia Pós-Prandial de Mulheres que Utilizam e Não Utilizam Contraceptivo Oral. *Arq. Bras. Cardiol.* 2014;103(3):245-250. <https://doi.org/10.5935/abc.20140080>.
4. Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo TA, Ladeia AMT. Inflamação Subclínica em Mulheres que Utilizam Contraceptivo Oral. *Rev Bras Cardiol.* 2013;26(6):465-71.
5. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
6. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):291-299.
7. Hillebrand S, Gast K.B, de Mutsert R, Jukema JW, Middeldorp S, Rosendaal FR, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace* 2013;15:742–749. <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>.
8. Marães VRFS, Santos MDB, Catai AM, Moraes FR, Oliveira L, Gallo Júnior L, et al. Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca em repouso e à manobra de valsalva com o incremento da idade. *Rev. bras. fisioter.* 2004;8(2):97-103.
9. Zuttin RS, Moreno MA, César MC, Martins LEB, Catai AM, Silva E. Avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca nas posturas supina e sentada de homens jovens sedentários. *Rev. Bras. Fisioter.* [Internet]. 2008;12(1):7-12. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552008000100003>
10. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rer Bras*

Cir Cardiovasc. 2009;24(2):205-17. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.

11. Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, Joffe H, Schoevers RA, Oldehinkel AJ. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(1):52–59. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2838>

12. Anderl C, Li G, Chen FS. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. 2020;61(2):148-156. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13115>

13. Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):665-73. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208113006>

14. Kubota Y, Chen LY, Whitsel EA, Folsom AR. Heart rate variability and lifetime risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol*. 2017;27(10):619-625.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.08.024>.

15. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45-56. <https://doi.org/10.1177/1099800419877442>.

16. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci*. 2014;182:65-9. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.12.007>

17. Karakas M, Haase T, Zeller T. Linking the sympathetic nervous system to the inflammasome: towards new therapeutics for atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2018;39(1):70-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx374>.

18. Smirnova EN, Loran EA, Shulkina SG, Podtaev SY, Trushin MV. Endothelial dysfunction and reduced heart rate variability in patients with metabolic syndrome. *Italian Journal of Medicine*. 2018;12:51-56. <https://doi.org/10.4081/itjm.2018.847>

19. Worthen M, Cash E. Stress Management. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

20. Chinnaiyan KM. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34(5):531-535. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000649>

ANEXOS

Anexo I – Parecer Consubstanciado do CEP



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE
OLIVEIRA/UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FUNÇÃO AUTONÔMICA NA MODULAÇÃO CARDIOPULMONAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS: ESTUDO COMPARATIVO

Pesquisador: Wagner Araujo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 53125516.0.0000.5543

Instituição Proponente: UNIAO DE EDUCACAO E CULTURA-UNECE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.487.701

Apresentação do Projeto:

O investigador responde à pendência mudando o número amostral de 18 em cada grupo para 35 em cada grupo fazendo uma hipótese de diferença de 20% de impacto justificado pela literatura.

ADEQUADO

Objetivo da Pesquisa:

Não mudam.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O N amostral mudam de 36 para 70 participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante. As informações são podem esclarecer a literatura. ÉTICO.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não mudam.

Recomendações:

Não há recomendações além das postadas anteriormente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

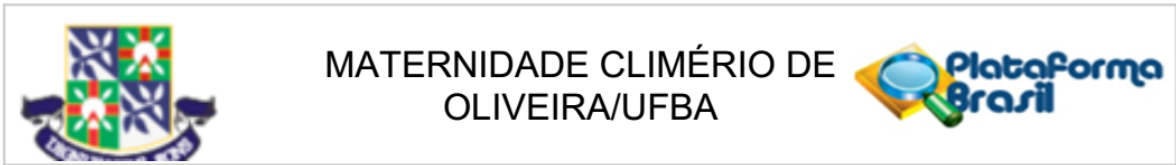
CEP: 40.005-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.487.701

Considerações Finais a critério do CEP:

-O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. 466/12 CNS/MS) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. 466/12 CNS/MS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP-MCO SEMESTRALMENTE e FINAL na conclusão do projeto.

-Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (466/12 CNS/MS).

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.005-150

Telefone: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA/UFBA



Continuação do Parecer: 1.487.701

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_657234.pdf	11/04/2016 17:22:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_UNECE_Atualizado.pdf	11/04/2016 17:21:34	Wagner Araujo	Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA.pdf	11/04/2016 17:20:57	Wagner Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_atualizado.pdf	28/03/2016 22:12:03	Wagner Araujo	Aceito
Outros	CARTA_DE_RESPOSTA_AO_PARECER_CONSUBSTANCIADO.pdf	28/03/2016 21:58:43	Wagner Araujo	Aceito
Outros	curriculum_lattes_folha4.pdf	04/02/2016 01:16:04	Wagner Araujo	Aceito
Outros	curriculum_lattes_folha3.pdf	04/02/2016 01:15:20	Wagner Araujo	Aceito
Outros	curriculum_lattes_folha2.pdf	04/02/2016 01:13:19	Wagner Araujo	Aceito
Outros	curriculum_lattes_folha1.pdf	04/02/2016 01:12:38	Wagner Araujo	Aceito
Outros	Declaracao_de_orcamento_contrapartida_Institucional.pdf	04/02/2016 01:06:40	Wagner Araujo	Aceito
Outros	anexo_III_novo.pdf	04/02/2016 01:01:31	Wagner Araujo	Aceito
Outros	anexo_novo_II.pdf	04/02/2016 00:50:37	Wagner Araujo	Aceito
Outros	anexo_novo_I.pdf	04/02/2016 00:48:04	Wagner Araujo	Aceito
Cronograma	Cronograma_novo.pdf	04/02/2016 00:43:30	Wagner Araujo	Aceito
Orçamento	Orcamento_novo.pdf	04/02/2016 00:41:42	Wagner Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	04/02/2016 00:38:45	Wagner Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_UNECE_novo.pdf	04/02/2016 00:31:16	Wagner Araujo	Aceito
Outros	Outros_anexos.pdf	29/01/2016 19:06:22	Wagner Araujo	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/01/2016 19:02:34	Wagner Araujo	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia.pdf	29/01/2016 18:59:26	Wagner Araujo	Aceito

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

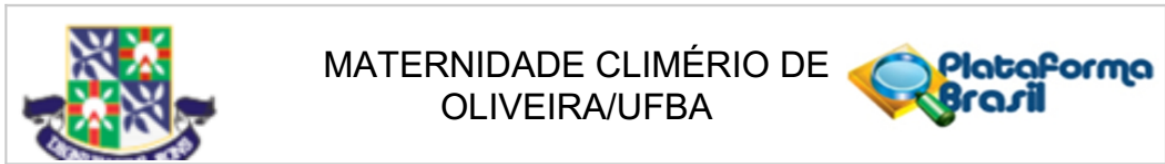
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9210

CEP: 40.005-150

E-mail: cepmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.487.701

Cronograma	Cronograma_AnexoV.pdf	29/01/2016 18:49:50	Wagner Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AnexoIV.pdf	29/01/2016 18:48:40	Wagner Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_UNECE.pdf	29/01/2016 18:47:55	Wagner Araujo	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/01/2016 18:46:55	Wagner Araujo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 11 de Abril de 2016

Assinado por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CEP: 40.005-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br

Anexo 2 - Questionário Internacional de Atividade Física – (IPAQ)



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ) - VERSÃO CURTA

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas ____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas ____ minutos

Classificação: _____

Avaliador

Anexo 3 – Artigo Publicado: “Exercício Cíclico na Saúde Cardiovascular da Mulher: Uma Análise pela Variabilidade da Frequência Cardíaca.”

WOMEN'S CARDIOVASCULAR HEALTH EXERCISE: AN ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY.

Fisioterapia Brasil 2019;20(6);798-808 798

Fisioter Bras 2019;20(6);798-808
<https://doi.org/10.33233/fb.v20i6.2738>

REVISÃO

Exercício cíclico na saúde cardiovascular da mulher: uma análise pela variabilidade da frequência cardíaca

Women's cardiovascular health exercise: an analysis of heart rate variability

Wagner Santos Araújo, M.Sc.*, Marvyn de Santana do Sacramento**, Lígia Gabrielle Leite Lacerda***, Jaimo Souza Araujo, Ft.****, Ana Marice Teixeira Ladeia, D.Sc.*****, Jefferson Petto, Ft., D.Sc.*****

*Doutorando em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA, Docente do Curso de Fisioterapia da UNESULBAHIA, Eunápolis/BA, **Acadêmico de Fisioterapia, Faculdade Social da Bahia, Salvador/BA, ***Enfermeira do Hospital AMES, Eunápolis/BA, ****Fisioterapeuta, Santa Cruz de Cabrália/BA, *****Médica, Coordenadora da Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador/BA, *****Docente do Curso na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Faculdade Social da Bahia, Universidade Salvador e Faculdade Adventista da Bahia

Este trabalho é parte da tese de doutorado de Wagner Santos Araújo pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública sob orientação do Prof. Dr. Jefferson Petto.

Recebido em 13 de janeiro de 2019; aceito em 19 de novembro de 2019.

Correspondência: Marvyn de Santana do Sacramento, Rua Rio Grande do Sul, 356, 40830-140 Salvador BA

Marvyn de Santana do Sacramento: marvynsantana@gmail.com
 Wagner Santos Araújo: wagaraujo@hotmail.com
 Lígia Gabrielle Leite Lacerda: gabrielle2019leite@gmail.com
 Jaimo Souza Araujo: jaimo2019araujo@gmail.com
 Ana Marice Teixeira Ladeia: anamarice@bahiana.edu.br
 Jefferson Petto: gfpecba@bol.com.br

Resumo

Introdução: Doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de morte em mulheres. Alguns recursos, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), permitem prever os riscos de intercorrências. Esta análise permite verificar de forma não invasiva as influências do sistema nervoso autônomo sobre o nodo sinusal, estando a predominância da sinalização simpática, associada a desfechos negativos. O exercício físico é a medida preventiva com melhor custo benefício para a manutenção da saúde cardiovascular e os estudos mais recentes vêm demonstrando sua capacidade em modular a atividade autonômica. **Objetivo:** Verificar se o exercício físico cíclico é capaz de aumentar a VFC em mulheres, independente da condição clínica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática orientada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline*. As buscas foram realizadas entre julho e agosto de 2019 nas bases de dados: Medline via Pubmed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Central)*. **Resultados:** Foram identificados 492 artigos, dos quais, 14 estudos participaram da seleção final, totalizando 1.579 mulheres. Condições como: gestação, pós-menopausa, diabetes mellitus tipo 2, envelhecimento, cirurgia de by-pass gástrico, fibromialgia e ovários policísticos foram abordadas. Os dois únicos estudos que se opuseram a efetividade do exercício físico apresentaram uma sessão semanal, quantidade incapaz de promover tais benefícios. **Conclusão:** O exercício cíclico foi capaz de aumentar a sinalização parassimpática, com conseqüente aumento da variabilidade da frequência cardíaca. Estes achados confirmam que o exercício prescrito corretamente é capaz de alterar positivamente a modulação autonômica cardíaca, reduzindo as chances de intercorrências.

Palavras-chave: diabetes mellitus, sobrepeso, síndrome do ovário policístico, comportamento sedentário, fibromialgia.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in women. Some features, such as heart rate variability (HRV), allow to predict future risk events. This analysis aimed to verify noninvasively the influences of the autonomic nervous system on the sinus node, by sympathetic and parasympathetic afferents. The predominance of sympathetic activation is associated with negative outcomes. Exercise is the most cost-effective preventive measure for maintaining cardiovascular health. More recent studies with male and female population have demonstrated their ability to modulate autonomic activity. **Objective:** To verify whether cyclic exercise can increase HRV in women, regardless of clinical condition. **Methods:** This is a systematic review guided by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline. Searches were performed between July and August 2019 in the databases: Medline via Pubmed, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Physiotherapy Evidence Database (PEDro) and Library Central Cochrane. **Results:** 492 articles were identified, of which 14 studies participated in the discussion of this study, totaling 1.579 women. **Conclusion:** Cyclic exercise was able to increase parasympathetic signaling, with consequent increase in heart rate variability. These findings confirm that correctly prescribed exercise can positively alter cardiac autonomic modulation, reducing the chances of complications.

Key-words: diabetes mellitus, overweight, polycystic ovary syndrome, sedentary behavior, fibromyalgia.

Introdução

A saúde cardiovascular das mulheres vem sendo extensamente pesquisada, mas, apesar das ações afirmativas de diversos órgãos para a conscientização e prevenção de doenças cardiovasculares (DCV), esta ainda é a maior causa de mortalidade neste grupo. Os quadros de morbidade decorrente das DCVs também são foco de atenção pública, visto o impacto social e econômico, que pode saltar de 555 bilhões para 1,1 trilhão até 2035 [1].

Algumas estratégias, como a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), permitem prever o risco para DCV, morte súbita e acidente vascular encefálico [2,3]. A avaliação é feita de forma não invasiva, com o uso de um dispositivo eletrônico capaz de identificar a distância entre os intervalos R-R do traçado eletrocardiográfico. A pessoa avaliada deve ser orientada previamente quanto à restrição de atividade física no dia anterior, bem como uso de substâncias que possam alterar a resposta cardiovascular, como a cafeína. A avaliação pode ser realizada com o paciente em sedestação, ortostase ou decúbito dorsal. A padronização no distanciamento dos intervalos R-R sinaliza maior ativação simpática sobre o coração, que estão relacionados aos desfechos negativos supracitados [4].

Condições como a alteração da função hormonal, diabetes mellitus e sedentarismo são favoráveis à diminuição da VFC, sendo esta condição um marcador que está atrelado ao desenvolvimento e pior prognóstico nas DCVs [5]. Neste contexto, o exercício físico, que é o instrumento basilar para a prevenção e reabilitação de doenças cardiometabólicas, tem apresentado repercussão sobre o tônus vagal com consequente aumento da VFC [6].

Um ensaio clínico randomizado desenvolvido por Earnest *et al.* [6] demonstrou que o exercício cíclico, realizado durante 6 meses, foi efetivo para o aumento da sinalização parassimpática em mulheres pós-menopausadas. Estes resultados estiveram restritos a determinadas cargas de trabalho, o que levanta questões sobre os ajustes de carga e intensidade para chegar aos melhores desfechos do exercício sobre a modulação autonômica.

Pensando nas oscilações hormonais e inflamatórias, características dos ciclos menstruais, etapas da vida da mulher e condições patogênicas que podem atuar sobre a modulação autonômica cardíaca, o objetivo desta revisão sistemática é verificar os efeitos do treinamento e as nuances da prescrição do exercício cíclico sobre a VFC de mulheres com diferentes condições clínicas.

Material e métodos

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-*

Analyses (PRISMA) guideline [7]. As buscas foram realizadas entre julho e agosto de 2019 nas bases de dados: Medline via Pubmed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) e Biblioteca Cochrane Central. Foram verificadas as referências dos trabalhos selecionados para encontrar outros estudos relacionados ao tema. A última busca ocorreu no dia 10 de agosto.

Crítérios de elegibilidade

Foram selecionados estudos que analisaram a influência do exercício cíclico sobre a VFC em mulheres escritos nos idiomas: inglês, português ou espanhol. As buscas foram restritas a estudos publicados de 2000 a 2019. Foram excluídos estudos com amostra heterogênea (com sexo masculino), estudos com intervenção mista (exercício neuromuscular, exercício calistênico e isometria).

Estratégia de busca

Os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados foram: “Heart Rate” AND “Variability” AND “Exercise” AND “Women” com os respectivos sinônimos. Nas bases de dados de idioma português as mesmas buscas foram repetidas utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As buscas foram realizadas por 2 revisores de modo independente, inicialmente pelos títulos e resumos. Todos os estudos selecionados foram levados para leitura do texto completo. As duplicatas foram identificadas e removidas por meio do software Endnote versão X9, da empresa *Clarivate Analytics*.

Síntese qualitativa

Após a confirmação dos artigos selecionados os dados foram extraídos por dois pesquisadores com uma planilha elaborada previamente pelos autores. Divergências sobre os dados extraídos foram discutidas entre os pesquisadores.

Qualidade das evidências e risco de viés

A qualidade das evidências foi avaliada pela escala de Downs and Black [8], cuja avaliação inclui: comunicação, validade externa, validade interna (viés), validade interna (fatores de confusão) e poder estatístico. Em cada avaliação (com exceção da questão 5, onde o valor máximo é 2) foi atribuído resultado 0 para condições não apresentadas no estudo e 1 para critérios identificados. Dois pesquisadores participaram desta etapa e os diferentes resultados seriam avaliados por um terceiro pesquisador, mas não houve necessidade.

Resultados

A seleção nas bases de dados encontrou inicialmente 471 resultados. As buscas através das referências nos levaram a outros 21 artigos. Após a triagem 14 artigos foram incluídos na seleção final. As etapas de busca e triagem estão expostas na Figura 1. As amostras dos estudos selecionados compreenderam de 20 a 373 mulheres entre 18 e 75 anos. Os estudos envolveram mulheres no período gestacional, pós-menopausa, obesidade e cirurgia de bypass gástrico, idosas com DM2, fibromialgia, e ovário policístico. A caracterização dos estudos foi apresentada na Tabela I.

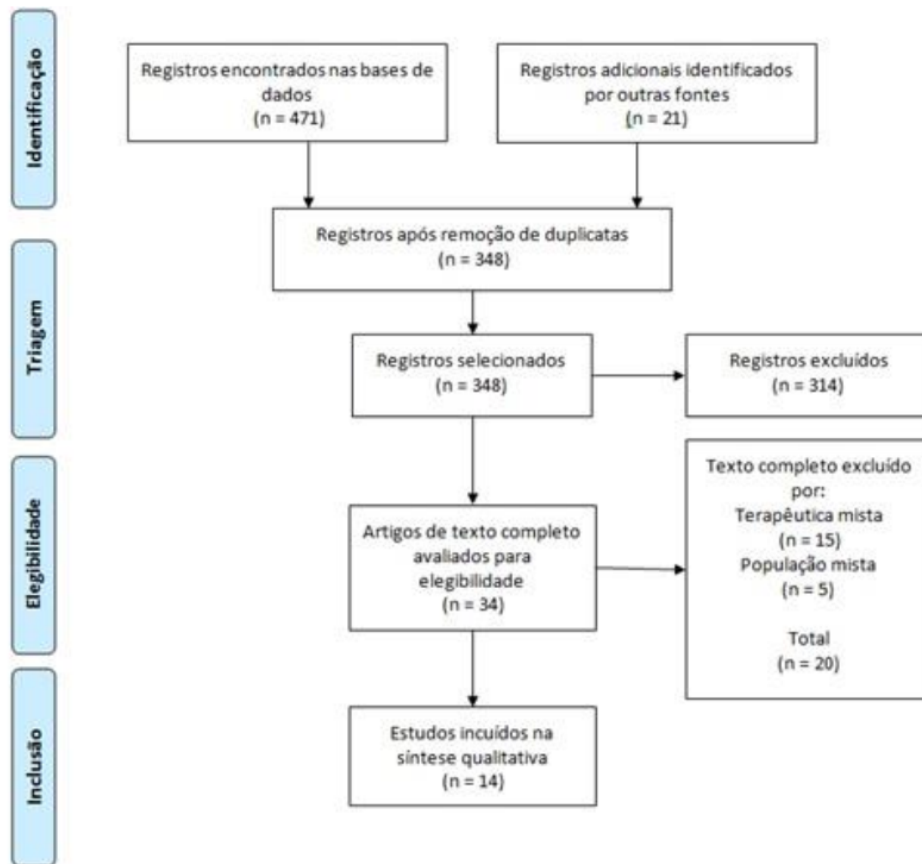


Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.

Tabela I - Síntese qualitativa dos artigos que avaliaram o exercício cíclico e a variabilidade da frequência cardíaca (ver anexo em PDF).

Quanto à qualidade das evidências e risco de viés, avaliada pela escala proposta por Downs and Black [7], as mesmas podem ser observadas nos seus diferentes domínios no Quadro 1.

Quadro 1 - Qualidade das evidências pela escala de Downs and Black [7].

Autor	Relato (11 pontos)	Validade externa (3 pontos)	Viés (7 pontos)	Variável de confusão (6 pontos)	Poder (1 ponto)	Total (27 pontos)
Stuzman <i>et al.</i> [9], 2010	7	1	5	4	1	17
Scholten <i>et al.</i> [10], 2014	9	3	5	4	1	22
May <i>et al.</i> [11], 2015	8	2	5	4	1	20
Carpenter <i>et al.</i> [12], 2016	9	2	5	2	1	19
Carpenter <i>et al.</i> [13], 2017	9	2	5	4	1	21
Jurca <i>et al.</i> [14], 2004	9	2	5	4	1	21
Ernest <i>et al.</i> [6], 2008	9	2	7	5	1	24
Ernest <i>et al.</i> [15], 2010	9	2	5	3	1	20
Shen & Wen [16], 2013	9	2	5	4	1	21
Castelo <i>et al.</i> [17], 2010	9	2	5	4	1	21
Simmonds <i>et al.</i> [18], 2012	9	1	5	4	1	20
Ernest <i>et al.</i> [19], 2012	9	2	5	4	1	21
Sañudo <i>et al.</i> [20], 2015	9	2	6	5	1	23
Sá <i>et al.</i> [21], 2016	9	3	5	4	1	22

Discussão

Esta revisão sistemática da literatura selecionou 14 artigos com amostra total de 1.579 mulheres. A heterogeneidade no desenho dos estudos e condição clínica da população impossibilitou a realização de uma metanálise, mas a síntese qualitativa demonstrou que o exercício físico supervisionado, realizado de forma sistemática, é capaz de aumentar a sinalização parassimpática, por vezes, reduzindo a modulação simpática cardíaca.

Durante o período gestacional a integração entre as alterações na produção hormonal, o ganho de massa gorda e aumento da atividade inflamatória são os principais eventos que justificam uma diminuição da modulação parassimpática cardíaca. Este evento ocorre de forma progressiva ao longo de todo puerpério e representam aumento do risco de intercorrências cardiovasculares, principalmente durante o parto [22].

Os estudos que avaliaram mulheres durante a fase gestacional divergiram sobre os benefícios do exercício físico nesta fase. Dois ensaios clínicos elaborados por Carpenter et al. [12,13] apontam para uma diminuição da variabilidade em gestantes submetidas ao exercício físico. Porém, esse grupo aplicou apenas uma sessão semanal de exercício cíclico em bicicleta ergométrica, durante 18 minutos, sendo os três primeiros a fase de aquecimento. O cerne para esta divergência está pautado em um dos princípios básicos da fisiologia do exercício, a periodização e o volume de treino. A prescrição do exercício deve ser realizada de forma individualizada e obedecer a uma frequência semanal, sendo, uma única sessão com tão pouco tempo de exposição, um valor aquém do ideal, como é sugerido pelas Diretrizes do *American College of Sport and Medicine* de 2014 [23].

Na pesquisa de Stuzman et al. [9], na qual houve orientação para realização não supervisionada de caminhada cinco vezes por semana, ao final da gestação foi observada uma atenuação da diminuição da VFC em comparação com o GC. Em um ensaio clínico, Scholten et al. [10] aplicaram o exercício em mulheres saudáveis e pré eclâmpticas, com cicloergômetro de 2-3 vezes por semana com 70-80% do $VO_2\text{max}$. Eles observaram que a relação entre os índices de baixa e alta frequência diminuíram nos dois grupos, representando um aumento da modulação vagal ou diminuição do tônus simpático. Estes achados reforçam o nosso posicionamento a respeito do número de sessões semanais.

Outra condição estudada a partir da VFC em mulheres é o período pós-menopausa. Nesta fase, a incidência de doenças cardiovasculares está aumentada e possui relação direta com o sedentarismo. Todos os estudos identificados reportaram aumento da sinalização vagal no grupo exercício [6,14-16].

A pesquisa de Earnest et al. [6] demonstra que o efeito do exercício sobre a variabilidade foi proporcional a carga de exercício, sendo inexistente a alteração tanto no grupo controle quanto no grupo com gasto calórico mais baixo (4 kcal/kg/semana). Os melhores resultados, obtidos em 8 e 12 kcal/kg/semana, sugerem o volume de treinamento como diferencial para alcançar os benefícios do exercício, visto que a velocidade foi padronizada entre os grupos.

Outro estudo, realizado por Earnest et al. [15], relacionou a VFC com os níveis de insulina. Os autores verificaram que maior sinalização parassimpática cardíaca esteve associada a menores valores de insulina e comprovaram esta mudança por meio de intervenção com gasto de 4, 8 ou 12 kcal por kg por semana, sendo os melhores resultados observados nas duas últimas opções. A redução da resistência insulínica é um fator primordial para a prevenção do DM2 e pode ser explicada pela liberação dos sítios de ligação IRS-1 e IRS-2, melhora do perfil inflamatório, aumento de massa magra e como sugerida, maior atuação parassimpática também sobre as células beta-pancreáticas [24].

Ao analisar pacientes diabéticas, a VFC se modificou de acordo com o número de sessões semanais. Nesse estudo participaram 60 idosas com DM2, a partir dos 65 anos. Elas foram submetidas a 12 semanas de treinamento e esteira ergométrica na velocidade do $VO_2\text{máx}$. As voluntárias foram randomizadas para o G1 ou G2, com duas sessões de 60min semanais ou quatro sessões de 30 min, respectivamente. O grupo 2 apresentou aumento na sinalização parassimpática, enquanto o G1 não sofreu alteração, sendo sugerido maior frequência para este grupo [18].

O processo de envelhecimento tem impactos diretos sobre a modulação autonômica cardíaca. Nesta fase, a frequência cardíaca máxima é reduzida, a produção hormonal e balanço oxidativo encontram-se alterados, além da perda de massa muscular que favorece a inflamação subclínica e o diabetes mellitus associado ao envelhecimento [25]. Todos estes aspectos influenciam direta ou indiretamente o aumento da sinalização simpática. Neste sentido, a pesquisa de Earnest et al. [19] é de grande relevância ao mostrar que o exercício físico realizado

com o objetivo de atingir 4, 8 ou 12 kcal/kg/semana foi capaz de alterar significativamente os valores de AF ($p < 0,02$) e RMSSD ($p < 0,02$) idosas. No grupo com população acima dos 65 anos, esta melhora ocorreu independente do ganho de capacidade física.

Ademais, alguns outros estudos observaram população com fibromialgia, síndrome do ovário policístico e pós-operatório de cirurgia bariátrica, todos com desfecho positivo sobre a VFC. Os dados encontrados na literatura até o momento têm demonstrado o exercício cíclico como alternativa viável para ajuste da modulação autonômica cardíaca com aumento da predominância vagal. Estes achados suportam a orientação para atividade física em todos os grupos observados, respeitando um número de sessões de duas a cinco vezes na semana, com tempo de exposição a partir de 30 minutos por sessão de treinamento.

Conclusão

Apesar das mudanças proporcionadas pelo envelhecimento, sedentarismo e condições patogênicas sobre a VFC em mulheres, estes impactos são atenuados na presença de uma rotina de exercícios. Para tanto, é necessário respeitar princípios básicos da fisiologia do exercício, como a periodização, controle do volume de treinamento e o cuidado com subdosagens.

Financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Referências

1. Cardiovascular disease: a costly burden for America, projections through 2035. American Heart Association 2017;5-14.
2. Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, Underwood SR, Fuller JH. The association of heart-rate variability with cardiovascular risk factors and coronary artery calcification: a study in type 1 diabetic patients and the general population. *Diabetes Care* 2001;24(6):1108-14. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1108>
3. Bodapati RK, Kizer JR, Kop WJ, Kamel H, Stein PK. Addition of 24-hour heart rate variability parameters to the cardiovascular health study stroke risk score and prediction of incident stroke: the cardiovascular health study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(7):1-9. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004305>
4. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(2):205-17. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>
5. Lopes PF, Oliveira MIB, André SMS, Nascimento DLA, Silva CSS, Rebouças GM, et al. Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Neurocienc* 2013;21(4):600-3. <https://doi.org/10.4181/RNC.2013.21.870.4p>
6. Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: The DREW study. *PLoS ONE* 2008;3(6):e2288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002288>
7. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24(2):335-42. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
8. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
9. Stutzman SS, Brown CA, Hains SMJ, Godwin M, Smith GN, Parlow JL et al. The effects of exercise conditioning in normal and overweight pregnant women on blood pressure and heart rate variability. *Biological Research for Nursing* 2010;12(2):137-48. <https://doi.org/10.1177/1099800410375979>

10. Scholten RR, Spaanderman MEA, Green DJ, Hopman MTE, Thijssen DHJ. Retrograde shear rate in formerly preeclamptic and healthy women before and after exercise training: relationship with endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307:H418-H425. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00128.2014>
11. May LE, Knowlton J, Hanson J, Suminski R, Paynter C, Fang X. Effects of exercise during pregnancy on maternal heart rate and heart rate variability. *Sports Med* 2015;8(7):611-7. <https://doi.org/10.1016/j.pmri.2015.11.006>
12. Carpenter RE, Emery SJ, Uzun O, Rassi D, Lewis MJ. Influence of physical exercise on baroreceptor sensitivity during pregnancy, *J Matern-Fetal Neo M* 2016;30(5):514-9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1179275>
13. Carpenter RE, Emery SJ, Uzun O, Rassi D, Lewis MJ. Influence of antenatal physical exercise on heart rate variability and QT variability, *J Matern-Fetal Neo M* 2016;30(1):79-84. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1163541>
14. Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. *Am Heart J* 2004;147(5):e21. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.10.024>
15. Earnest CP, Poirier P, Carnethon MR, Blair SN, Church TS. Autonomic function and change in insulin for exercising postmenopausal women. *Maturitas* 2010;65(3):284-91. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.021>
16. Shen TW, Wen HJ. Aerobic exercise affects t-wave alternans and heart rate variability in postmenopausal women. *Int J Sports Med* 2013;34:1099-1105. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343408>
17. Castello V, Simões RP, Bassi D, Catai AM, Arena R, Gorgi-Silva A. Impact of aerobic exercise training on heart rate variability and functional capacity in obese women after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2011;21:1739-49. <https://doi.org/10.1007/s11695-010-0319-4>
18. Simmonds MJ, Minahan CL, Serre KR, Gass GC, Marshall-Gradisnik SM, Haseler LJ et al. Preliminary findings in the heart rate variability and haemorrhology response to varied frequency and duration of walking in women 65-74 yr with type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Micro* 2012;51(2):87-99. <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1514>
19. Ernest CP, Blair SN, Church TS. Heart rate variability and exercise in aging women. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(3):334-9. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.2932>
20. Sañudo B, Carrasco L, Hoyo M, Figueroa A, Saxton JM. Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise programme for women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(1 Suppl 88):S41-5.
21. Sá JCF, Costa EC, Silva E, Tamburús NY, Porta A, Medeiros LF et al. Aerobic exercise improves cardiac autonomic modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Cardiol* 2016;202:356-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.031>
22. Ribas JT, Belló C, Ito CAS, Mine JC, Velloso JCR. Alterações metabólicas e inflamatórias na gestação. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2015;36(2):181-8.
23. Ferguson B. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 9th ed. *J Can Chiropr Assoc* 2014;58(3):328.
24. Pauli JR, Cintra DE, Souza CT, Ropelle ER. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(4):399-408. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000400003>
25. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097-108. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246876>

Fisioter Bras 2019;20(6):798-808

Tabela 1 - Síntese qualitativa dos artigos que avaliaram o exercício cíclico e a variabilidade da frequência cardíaca.

Gestação						
Autor (Ano)	Objetivo	Desenho do estudo	Amostra	Protocolo	Métodos (VFC)	Resultado
Stuzman et al. [9], 2010	Medir os efeitos da caminhada de baixa intensidade na PA, VFC e sensibilidade barorreflexa em mulheres com peso ideal ou sobrepeso.	Estudo prospectivo	Total: 22 Mulheres; Idade: GCPI: 25.8 (3.0) anos; GCSP: 26.2 (5.6) anos; GEPI: 30.4 (4.2) anos; GESP: 28.8 (6.9) anos; GC: n=11; GE: n=11;	16 semanas; Acompanhamento a partir da 20ª semana; O GE foi orientado a realizar caminhada com Borg= 15 e monitoração da FC, 5 vezes por semana. Progressão de 0,6 a 3,0 km/dia.	BF, AF, PT e razão AF/PT e BF/AF.	Maior preservação da atividade parassimpática e diminuição da PA no GE com peso ideal. Nas mulheres com sobrepeso no GE apenas os intervalos R-R diminuíram.
Scholten et al. [10], 2014	Exercício na função endotelial e atividade simpática de mulheres pré-eclâmpticas	Ensaio Clínico	Total: 40 mulheres; Idade: 32 ± 4 anos; GC: n= 20; GPE: n= 20;	12 semanas; 2x nas primeiras 6 semanas e 3 nas 6 últimas. Exercício em cicloergômetro com 70-80% VO ₂ max. 10 min aquecimento a 50% do VO ₂ max, 40 min na zona alvo e 5 de desaceleração.	BF/AF	Mulheres PE tiveram a razão BF/AF mais elevada. O treinamento foi eficiente para redução desta razão nos dois grupos. Estas medidas estiveram relacionadas à taxa de cisalhamento retrograda.
May et al. [11], 2015	Determinar se o exercício ao longo da gestação melhora a VFC	Estudo de caso controle	Total: 48 mulheres; Idade: GC (29,1 ± 4,0) GE (29,4 ± 4,4); GC: n= 24; GE: n= 24;	As mulheres foram alocadas no GC ou GE de acordo com um questionário sobre atividade física no trimestre anterior ao início da gravidez	SDNN, RMSSD, VL, BF, AF	O GE teve valor maior no SDNN em todas as avaliações. O RMSSD se manteve maior na primeira e última avaliação e VLF na 28ª semana a 32ª. BF e AF só se diferenciaram na 32ª semana.
Carpenter et al. [12], 2016	Verificar se o exercício influencia a SBR e VFC	Ensaio clínico randomizado	Total: 81 mulheres; Idade: A partir dos 18 anos; GC: 35 mulheres; GE: 16 mulheres;	A partir da 20ª semana de gestação; Frequência: 1 vez na semana; Tempo: 18 min de exercício cíclico, 15 min de exercício pélvico e 10 min de alongamento e "tonificação";	rMSSD, AFn	A VFC e a SBR foram diminuídas no grupo exercício.
Carpenter et al. [13], 2017	Verificar se o exercício	Ensaio clínico randomizado	Total: 51 mulheres;	A partir da 20ª semana de	rMSSD, SDNN	Redução da VFC foi maior no grupo


	influencia VFC e intervalo QT		Idade: A partir dos 18 anos; GC: n= 35; GE: n= 16;	gestação; Frequência: 1 vez na semana; Tempo: 18 min de exercício cíclico, 15 min de exercício pélvico e 10 min de alongamento e "tonificação";		exercício.
Pós-menopausa						
Autor (Ano)	Objetivo	Desenho do Estudo	Amostra	Protocolo	Métodos (VFC)	Resultado
Jurca et al. [14], 2004	Checar se o Exercício aumenta a variabilidade da frequência de mulheres Pós-menopausadas.	Estudo clínico randomizado	Total: 88 mulheres; Idade: GC: 57,4 ± 6,2 anos; GE: 56,5 ± 6,2 anos; GC: n= 39; GE: n= 49;	8 semanas; 44 minutos de esteira ou bicicleta a 50% VO ₂ max, 3 a 4 vezes por semana.	rMSSD, SDNN, BF (un), AF (un), InP _T , InP _{AF} , InP _{BF}	A atividade parassimpática aumentou no GE. O GC se alterou.
Earnest et al. [6], 2008	HRV em mulheres na pós-menopausa após 6 meses de treinamento físico	Ensaio clínico randomizado	Total: 373 mulheres; Idade: 45-75 anos; GC: (n = 87), G1 (n = 125) G2 (n = 77) G3(n = 84)	6 meses; Exercício cíclico em bicicleta ergométrica, 2-4 vezes/semana até atingir a carga de trabalho para os grupos G1, G2 e G3(4, 8 e 12 kcal/kg/semana, respectivamente) com velocidade para 50% do VO ₂ max.	rMSSD, DPNN, AF, BF, UBF, PT.	Neste estudo, maior intensidade do EF trouxe melhor resposta parassimpática. 4 KW não trouxe alteração significativa.
Earnest et al. [15], 2010	Identificar se a mudança na atividade Parassimpática influencia a insulina de jejum, independente da obesidade ou condicionament o físico.	Ensaio clínico randomizado	Total: 332 mulheres; Idade: 45-75; GC: n= 78), GE1: n= 110) GE2: n= 68) GE3: n=76)	6 Meses; Exercício em bicicleta ergométrica, monitorado, 3-4 vezes por semana até atingir a carga de trabalho para os grupos G1, G2 e G3(4, 8 e 12 Kcal/kg/Semana, respectivamente) com 50% do VO ₂ max.	rMSSD, SDN N, BF, AF, PT	Aumento na VFC gerado pelo EF esteve relacionado ao controle dos níveis de insulina.
Shen & Wen [16], 2013	Verificar os efeitos do EF de moderada a alta intensidade na VFC de mulheres pós-menopausa.	Ensaio clínico randomizado	Total: 44; Idade: 58,48 ± 0,53; GC: n = 22; GE: n = 22;	10 semanas; 3 vezes na semana; 90min; FC 75-85%	rMSSD, SDNN, BF, AF, BF/AF. SDSD, NN50, NN20, CV, pNN50, pNN20.	O GE teve redução da sinalização simpática (SDNN, pNN50, CV, NN50, BF, BF/AF) e aumento da parassimpática (AF).
Outras condições						
Autor (Ano)	Objetivo	Desenho do Estudo	Amostra	Protocolo	Métodos (VFC)	Resultado
Castelo et al. [17], 2010	Avaliar se o EF influencia a VFC	Ensaio clínico randomizado.	Total: 31 mulheres;	12 semanas; Esteira	SDNN, rMSSD,	Apenas o GE demonstrou


	e capacidade funcional em mulheres obesas após a cirurgia de bypass gástrico.		Idade: GC: 36,0±4,0 anos; GE: 38,0±4,0 anos; GC: n=11; GE: n= 10;	ergométrica por 1 hora, 3x por semana, com progressão de 50 a 70% da FCmax obtida em TCP	NN50; pNN50, SD1, SD2.	aumento em todos os índices de VFC.
Simmonds et al. [18], 2012	Ver alterações na VFC e hemorreologia de idosas com DM2	Ensaio clínico randomizado	Total: 60 mulheres. Idade: G1: 68,6±2,8 anos; G2: 69,3±2,5 anos; G1: n= G2: n=	12 semanas; Esteira ergométrica na velocidade do VO2max; G1: 2x60min/semana; G2: 4x30min/semana	RR, SDNN, rMSSD, lnBF, lnAF, razão lnBF:lnAF	O G2 teve alteração favorável a modulação parassimpática. O G1 não se alterou.
Ernest et al. [19], 2012	Verificar o efeito do EF na VFC de mulheres idosas	Ensaio clínico randomizado	Total: 365 Idade: G1: 54,06 ± 3.5 anos G2: 64,80 ± 4.2 anos. G1: n=118 G2: n=247	6 meses; 4, 8 e 12 kcal/kg/semana.	AF, RMSSD.	Aumento da sinalização Parassimpática, mesmo sem alteração do VO2 em mulheres com mais de 60 anos.
Sañudo et al. [20], 2015	Checar os efeitos do EF supervisionado na VFC de mulheres com fibromialgia	Ensaio clínico randomizado	Total: 32 mulheres. Idade: GC: 58 ± 2 anos; GE: 55 ± 2 anos; GC: n=12; GE: n=16;	6 meses; 45 a 60 min de exercício 2 vezes por semana. 10 min de aquecimento, 15 a 20 minutos de estado estacionário (60-65% da FCmax) 15 min de treinamento intervalado a 75-80% (seis repetições de 1,5 min, com 1 min de intervalo) e 5 a 10 minutos de atividades de resfriamento	LnRMSSD, LnPT, LnBF, AF e LnBF/AF. BF(un), AF(un), BF/AF(un)	Houve diminuição das medidas BF e relação BF/AF apenas no GE, assim como o aumento de todos os demais marcadores no mesmo grupo. Medidas do GC não se alteraram.
Sá et al. [21], 2016	Testar se o exercício aeróbico é capaz de modular a VFC em mulheres com síndrome do ovário policístico	Ensaio clínico randomizado.	Total: 30 mulheres. Idade: 18-34 anos; GC: n=15; GE: n=15;	16 semanas; Caminhada e/ ou corrida 3x por semana, progredindo de 60% a 85% do FCmax obtida no TCP.	rMSSD, SDNN, BF, AF, BFun, AFun, e BF/AF, Entropia de Shannon e análises simbólicas (0V%, 1V%, 2LV%, e 2UV%)	Houve diminuição da ativação simpática e aumento da parassimpática no GE.


0V: padrão sem variação; 1V: padrão com 1 variação; 2LV: padrão com duas variações similares; 2ULV: padrão com duas variações diferentes; AF = Alta Frequência; Af_n = Alta Frequência normalizada; BF = Baixa frequência; CO = Contraceptivo Oral; CV= coeficiente de variação; DF= Domínios da Frequência; DM2 = Diabetes Mellitus tipo II; DT = Domínios do Tempo; GA: Grupo Ativo; GACO = Grupo Ativo com Contraceptivo Oral; GASCO = Grupo Ativo sem Contraceptivo Oral GC = Grupo Controle; GCPI: Grupo Controle com Peso Ideal; GCSP: Grupo Controle com Sobrepeso; GE= Grupo Exercício; GPE = Grupo Pré-eclâmpico; GPI = Grupo Exercício com Peso Ideal; GESP = Grupo Exercício com Sobrepeso; GSSCO = Grupo Sedentário com Contraceptivo Oral; GSSCO = Grupo Sedentário sem Contraceptivo Oral; lnP_{AF} = Log de Poder Espectral de Alta Frequência; lnP_{BF} = Log de poder espectral de Baixa frequência; lnP_T = Log de Poder Espectral Total; N = Número; NN20/50: O número de pares de intervalos R-R sucessivos que diferem em mais de 20 ou 50 ms; PA = Pressão arterial; pNN20/50 = Porcentagem de intervalo R-R adjacentes com diferença de duração superior a 20 ou 50 ms; PT = Poder Total; rMSSD = Raiz Quadrada da Média Do Quadrado da Diferença Entre Intervalo R-R Normais Adjacentes Menos Um; SD1 = Desvio padrão da Variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2 =

Desvio Padrão a longo prazo dos Intervalos R-R contínuos; SDNN = Desvio Padrão da Média de Todos os Intervalos RR Normais;SDSD = Desvio Padrão dos Desvios Padrões; SNA = Sistema Nervoso Autônomo; TCP = Teste Cardiopulmonar UBF = Ultra Baixa Frequência; UN= unidade normalizada; VFC = Variabilidade da Frequência Cardíaca; VO₂max = Consumo Máximo de Oxigênio.

Anexo 4 – Artigo submetido: Impacto do Tônus autonômico na modulação cardiovascular em mulheres que utilizam ou não contraceptivos orais

 Arquivos Brasileiros de Cardiologia

 Início

 Autor

Confirmação da submissão

[imprimir](#)

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

ID do manuscrito

ABC-2020-0712

Título

IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS.

Autores

Araújo, Wagner

Gardenghi, Giulliano

de Santana do Sacramento, Marvyn

Santos, Pedro Henrique

Ladeia, Ana Marice



Petto, Jefferson

Data da submissão

26-jun-2020

Painel do autor

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2020. Todos os direitos reservados.
ScholarOne Manuscripts e ScholarOne são marcas registradas da ScholarOne, Inc.
Patentes da ScholarOne Manuscripts N° 7.257.767 e N° 7.263.655.

 @ScholarOneNews |  Requisitos do sistema |  Declaração de privacidade |  Termos de uso

Arquivos Brasileiros de Cardiologia



ABC Cardiol Journal

IMPACTO DO TÔNUS AUTÔNOMICO NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS.

Journal:	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Subject/Field of study:	Pharmacology/Toxicology
Type of Study:	Single-center Study
Keywords - Please find your keywords from the following lists http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh :	Sistema Nervoso Autônomo, Saúde da Mulher, Anticoncepcionais Oraís Combinado

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/abc-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TÍTULO: IMPACTO DO TÔNUS AUTONÔMICO NA MODULAÇÃO CARDIOVASCULAR EM MULHERES QUE UTILIZAM OU NÃO CONTRACEPTIVOS ORAIS.

RESUMO

Introdução: O uso prolongado de contraceptivos orais combinados (COC) de baixa dosagem favorecem a instalação de doenças cardiometabólicas e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) permite prever o risco de futuras intercorrências.

Objetivo: Verificar se existe diferença entre o tônus autonômico de mulheres que utilizam e não utilizam COC. **Métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal de cunho analítico-descritivo, que contou com a participação de mulheres jovens categorizadas como irregularmente ativas pelo *International Physical Activity Questionnaire*(IPAQ) divididas em grupo que utiliza (GCOC) ou não (GSCOC) COC. Foram incluídas apenas mulheres com idade entre 18 e 30 anos, Índice de Massa Corpórea(IMC) $\geq 18,5\text{kg/m}^2$ e $\leq 24,9\text{kg/m}^2$, Ciclo menstrual regular, normolipídicas, Nulíparas e Circunferência Abdominal $< 80\text{cm}$. A monitoração da VFC foi realizada no domínio da frequência pelos índices: High Frequency(HF), Low Frequency(LF), Intervalor RR, Very Low Frequency(VLF) e razão LF/HF, em decúbito dorsal(DD), sedestação(SD), ortostase(OT), e sedestação com Manobra de Valsalva(SMV), com tempo de avaliação de 10 minutos para cada posição. **Resultados:** 30 mulheres foram selecionadas para esta pesquisa sendo 12 alocadas no GCOC e 18 no GSCOC. Durante a fase de OT o GCOC apresentou maior valor pela razão LF/HF (IC: 1,01-2,01 versus 0,98-1,06, $p=0,04$) e LF em SD (86-652 versus 405-995, $p=0,02$) quando comparados ao GSCOC. **Conclusão:** embora não tenhamos encontrado diferenças estatísticas em todas as posições, a análise de tendência das medianas nos leva a aventar a hipótese de que mulheres que utilizam COC têm maior atividade simpática e menor atividade comparadas as suas congêneres sem uso de COC.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Autônomo, Saúde da Mulher, Anticoncepcionais Orais Combinado.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Introduction: The prolonged use of low-dose combined oral contraceptives (COC) favors the onset of cardiometabolic diseases and the heart rate variability (HRV) allows to predict the risk of future complications. **Objective:** To verify if there is a difference between the autonomic tone of women who use and do not use COC.

Methods: This is a cross-sectional study of an analytical-descriptive nature, with the participation of young women categorized as irregularly active by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) divided into groups that they use (GCOC) or not (GWCO) COC. Only women aged between 18 and 30 years, Body Mass Index (BMI) $\geq 18.5 \text{ kg / m}^2$ and $\leq 24.9 \text{ kg / m}^2$, regular menstrual cycle, normolipids, nulliparous and abdominal circumference $< 80 \text{ cm}$ were included. HRV monitoring was performed in the frequency domain using the following indices: High Frequency (HF), Low Frequency (LF), RR Interval, Very Low Frequency (VLF) and LF / HF ratio, in the supine position (DD), sedation (SD), orthostasis (OT), and sedation with Valsalva Maneuver (SMV), with an evaluation time of 10 minutes for each position. **Results:** 30 women were selected for this research, 12 of which were allocated to the GCOC and 18 to the GWCO. During the OT phase, the GCOC showed higher value for the LF / HF ratio (CI: 1.01-2.01 versus 0.98-1.06, $p=0.04$) and LF in SD (86-652 versus 405-995, $p=0.02$) when compared to the GWCO. **Conclusion:** although we did not find statistical differences in all positions, the trend analysis of the medians leads us to suggest the hypothesis that women who use COC have greater sympathetic activity and less activity compared to their counterparts without using COC.

Key-words: Autonomic Nervous System, Women's Health, Contraceptives, Oral, Combined.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUÇÃO

As Nações Unidas reportaram que em 2019 o número de mulheres em idade reprodutiva fazendo uso de métodos contraceptivos foi superior a 920 milhões.¹ Dentre as possibilidades ofertadas para o controle de natalidade existem os Contraceptivos Orais (CO), que representam a quarta opção mais utilizada, contabilizando 151 milhões de mulheres no mundo.¹

Em 2018, nosso grupo publicou um estudo observacional que investigou os níveis de Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada em mulheres jovens que faziam uso de COC. Os resultados da pesquisa mostram que os valores de LDL oxidada é maior em mulheres em uso de COC quando comparadas a mulheres que não utilizam COC.² Outros estudos prévios, de similar metodologia, também realizados por nosso grupo, apontam que mulheres em uso de COC apresentam maior lipemia pós-prandial³ e inflamação subclínica⁴ e pior perfil lipídico quando comparada a suas congêneres sem uso de COC.³ Esses achados levantam a hipótese de que outras variáveis que servem como marcadores de risco cardiovascular, podem estar alteradas também nessa população, como a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

Entre os avanços tecnológicos para o estudo do sistema cardiovascular, está a avaliação da VFC, um método não invasivo capaz de determinar os níveis de interação entre o sistema nervoso autônomo e o coração. A VFC pode ser avaliada a partir de um frequencímetro capaz de registrar o tempo de cada intervalo RR no eletrocardiograma, sendo a maior padronização destas distancias um indicativo de baixa VFC e uma caracterização da predominância da descarga simpática.⁵

A predominância da função simpática sobre o corpo, principalmente sobre o sistema cardiovascular, é um fator preditor de morte. Em 2013 um estudo de coorte com 11.715 participantes, seguidos por 19 anos, demonstrou que a redução na VFC, está intimamente relacionada a maior incidência de fibrilação atrial, que podem levar a insuficiência cardíaca e aumentam o risco de demência por acidente vascular encefálico e morte súbita.⁶ Além disso, um estudo de revisão sistemática com metanálise envolvendo aproximadamente 22 mil participantes, verificou que em população com baixa VFC os riscos de eventos cardiovasculares aumentam de 30 a 45% quando comparados aos seus pares com maior variabilidade.⁷

Apesar dos resultados de pesquisas já mencionados envolvendo o uso da

1
2
3
4 VFC, a literatura atual não dispõe de tal avaliação para mulheres em uso de COC.
5 Assim, o objetivo deste trabalho é verificar se existe diferença entre o balanço
6 simpátovagal, de mulheres que utilizam e não utilizam COC.
7

8
9 Diante do exposto surge a pergunta motriz deste estudo: Existe diferença
10 entre o balanço simpátovagal, medido pela VFC, entre mulheres que utilizam e não
11 utilizam COC?
12
13

14 15 16 **METODOLOGIA**

17
18 Trata-se de um estudo de natureza observacional, transversal com
19 abordagem analítica quantitativa, com grupo de comparação. Para esta pesquisa
20 foram selecionadas 30 voluntárias de acordo com os critérios de elegibilidade
21 listados a seguir, sendo divididas em Grupo que utiliza (GCOC; n=12) e não utiliza
22 contraceptivo oral combinado (GSCOC; n=18).
23
24
25
26
27
28

29 30 **Critérios de Elegibilidade**

31
32 Participaram deste estudo mulheres jovens irregularmente ativas, saudáveis e
33 com características antropométricas semelhantes, e que estiveram de acordo com
34 os seguintes critérios:
35
36
37

- 38 • Mulheres jovens Irregularmente ativas;
 - 39 • Idade entre 18 a 30 anos;
 - 40 • Com ou sem COC há pelo menos um ano;
 - 41 • Índice de Massa Corpórea (IMC) $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$;
 - 42 • Ciclo menstrual regular;
 - 43 • Normolipídicas
 - 44 • Nulíparas;
 - 45 • Circunferência Abdominal $< 80 \text{ cm}$.
- 46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

57 Foram consideradas como critérios de exclusão mulheres que apresentaram
58 os seguintes aspectos:
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Tabagistas, etilistas, usuárias de drogas; (autorreferida)
- Síndrome do Ovário Policístico; (autorreferida)
- Presença de doenças metabólicas ou cardiovasculares; (autorreferida)
- Hipertensão Arterial Sistêmica;
- Disfunções hormonais e ginecológicas; (autorreferida)
- Uso de hormônios da tireoide. (autorreferida)

Todas as voluntárias foram convidadas a assinar o termo de consentimento Livre e esclarecido. Em seguida responderam o questionário o questionário internacional de atividade física (*International Physical Activity Questionnaire -IPAQ-* versão curta) e perguntas sobre os critérios de exclusão supracitados. Verificada a concordância com os termos da pesquisa, as voluntárias passaram pelo exame físico e, na ausência de fatores impeditivos, foram encaminhadas para a análise laboratorial e, posteriormente, avaliação da VFC.

O Exame físico contou com a avaliação da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), índice de massa corporal e medida da circunferência abdominal. A PAS, PAD e FC foram mensuradas com as participantes em sedestação após 5 minutos de repouso. Foi utilizado o um medidor de pressão digital semiautomático de braço da marca Omron®, (HEM-7113), calibrado previamente, com manguito ajustado para a circunferência do braço. A FC foi avaliada na mesma posição com o freqüecímetro Polar RS800CX®. Para o cálculo do IMC utilizou-se a fórmula: massa (kg)/ Altura(m)².

Não houve diferença significativa entre as variáveis antropométricas. A cor das voluntárias variou da seguinte forma para o GCOC e GSCOC, respectivamente, branca (5; 2), Parda (6; 10) e Negras (1; 6). As principais características das amostras são demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características e exame físico das mulheres que utilizam ou não Contraceptivos Oraís Combinados.

Variáveis	GCOC (n=12)		GSCOC (n=18)		Valor de p*
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	23	3	21	3	0,20

1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					

*Teste T de Student; bpm = batimentos por minuto; FC = Frequência Cardíaca; DP = Desvio Padrão; GSCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; IMC = Índice de Massa Corporal.

A análise laboratorial compreendeu exames de colesterol total (CT), lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) colesterol, triglicérides (TG) e glicemia de jejum (GJ) no Laboratório Gontijo Guimarães (com ISO 9001). As voluntárias fizeram jejum de 12 horas para a coleta de exames bioquímicos de sangue. As mesmas foram orientadas pelo fisioterapeuta responsável à manterem uma dieta do cotidiano, 48 horas antes do jejum.

Cuidados pré-avaliação da VFC

Para a aplicação desse Protocolo e de forma prévia, o fisioterapeuta responsável orientou as voluntárias a não ingerirem café, refrigerantes e chá, assim como a realização de qualquer atividade física além da do cotidiano, por 24 horas antes da monitorização da VFC e ressaltou sobre a importância de cada jovem dormir por um período mínimo de 8 horas na noite que antecedeu à data agendada para essa monitorização.

Cada voluntária foi submetida ao protocolo de atendimento individual no período da noite, agendada entre o horário de 19 à 22h, a fim de evitar interferências do ritmo circadiano e o laboratório foi climatizado com média de temperatura de 23°C.

Protocolo de monitorização da VFC

O fisioterapeuta responsável colocou na voluntária a cinta torácica do Polar RS800CX®, abaixo do apêndice xifoide, e o frequencímetro Polar RS800CX® na região do pulso esquerdo. Um fisioterapeuta assistente registrou no protocolo a PAS, PAD e a FC. Esse frequencímetro gravou o registro da VFC e os dados foram analisados através do software Polar Precision Performance, do Polar RS800CX®.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

A participante permaneceu em repouso na posição de decúbito dorsal, com respiração espontânea por 10 minutos antes do início da monitoração. Em seguida, o protocolo de monitorização da VFC com o Polar RS800CX foi composto pela frase “decúbito dorsal”, que ocorreu no tempo 00’. Essa posição de decúbito dorsal durou 10 minutos. No tempo 10’ houve a “Mudança de decúbito dorsal para a sedestação”. A fase de sedestação durou 10 minutos. A “Mudança de sedestação para ortostase” ocorreu no tempo 20’. A ortostase durou 10 minutos. A “Mudança de ortostase para sedestação com Manobra de Valsalva” iniciou no tempo 30’(durante 20 segundos). A sedestação com Manobra de Valsalva durou 10 minutos. O “Fim da Monitorização Cardíaca” ocorreu no tempo 40’. Por fim, o fisioterapeuta assistente orientou a voluntária a assinar no final do Protocolo.

Teste autonômico cardiovascular – Manobra de Valsalva;

A Manobra de Valsalva (MV) é um teste autonômico cardiovascular⁸. Esse teste é mensurado através de um manovacuômetro (Ger-Ar®), com variação de ± 120 cmH₂O e ocorreu dentro do Protocolo de Monitorização da VFC. O fisioterapeuta assistente colocou na jovem um clip nasal – adulto (marca Speedo®), para evitar escapes de ar, preparando a jovem para a MV. A jovem então passou a respirar apenas pela boca, sendo solicitado que a participante sustentasse uma pressão de +40 cmH₂O.

Análise de Dados

A análise dos dados do registro da VFC foi realizada de forma cega e independente por uma fisioterapeuta com especialização e experiência em fisioterapia cardiovascular. O analisador não teve acesso aos dados das voluntárias sobre uso ou não de COC e analisou a VFC pela Transformada Rápida de Fourier⁹.

A VFC de cada voluntária foi avaliada no Domínio da Frequência (DF) na densidade de potência espectral¹⁰, uma vez que a população acessível deste estudo foi monitorizada em situação de repouso.

Para analisar o DF, usou-se a Transformada Rápida de Fourier (FFT). A partir dos componentes de Alta Frequência (HF) e Baixa Frequência (LF), dadas em unidades absolutas (ms²), obteve-se o componente total de potência. Com relação as unidades normalizadas, dividiu-se o poder absoluto de um componente de HF ou

1
2
3
4 de LF (ms^2) pelo elemento total de potência, através da subtração da VLF e fazendo
5 a multiplicação dessa relação por 100. Esse cálculo foi realizado para computar
6 essas unidades normalizadas. A banda de LF tem como modulador o tônus
7 simpático e o tônus vagal; a banda de HF é modulada pela atividade parassimpática
8 e a razão LF/HF corresponde ao balanço simpático-parassimpático⁹.

14 **Estimativa Amostral**

15
16
17
18 O cálculo amostral foi baseado em um estudo piloto onde a média do grupo
19 teste foi de 1,06 (DP = 0,78) e no grupo controle a média foi de 0,78 (DP = 0,18), um
20 tamanho de amostra de 24 sujeitos, 12 em cada grupo, foi suficiente para detectar
21 uma diferença entre os grupos para a medida LF/HF, usando um teste t bicaudal
22 para diferença entre médias com poder de 80% e nível de significância de 5%.

28 **Tabulação e Análise Estatística dos Dados**

29
30
31
32 Os dados da coleta foram analisados através do software R Versão 3.5.2.
33 www.r-project.org. Das variáveis quantitativas foi verificada a normalidade da
34 distribuição dos dados, através da análise da simetria, curtose e o Teste de Shapiro-
35 Wilk. Em caso de distribuição normal foi utilizada média e desvio padrão (Idade,
36 Índice de Massa Corporal, Frequência Cardíaca, Pressão Arterial Sistólica e
37 Diastólica) com Teste T de Student bidirecional para amostras independentes. Para
38 distribuição não normal, os dados foram representados como mediana e quartis (RR,
39 LF, HF, LF/HF) com Teste de Mann-Whitney bidirecional para amostras
40 independentes, seguido do Teste a Posteriori de Dunn e medidas do intervalo de
41 confiança de 95%.

42
43
44 Para comparar as medidas de VFC: IRR, LF, HF, LF/HF em diferentes
45 posições foi aplicado Teste de Friedman, seguido pelo Teste a *Posteriori* de Dunn.
46 Para comparar a diferença entre as posições atual e a anterior (Delta) para cada
47 variável (RR, LF, HF, LF/HF), foi aplicado o Teste bidirecional de Mann-Whitney para
48 amostras independentes.

49
50
51 Ainda para comparação do número de mulheres que apresentaram LF/HF
52 abaixo da mediana da amostra total foi utilizado o teste Qui-Quadrado da Mediana.
53 O nível de significância adotado foi de 5%.

Aspectos Éticos

Este estudo, em toda a sua extensão observou as diretrizes sobre Pesquisa com Seres Humanos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O presente estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da **Suprimido** de CAAE: **Suprimido**.

RESULTADOS

Na comparação entre os deltas dos grupos, os valores da Razão LF/HF foram maiores no GCOC quando comparadas as posições Sedestação e decúbito dorsal. Os valores com as mudanças de posição podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação intergrupo dos deltas das variáveis analisadas.

Deltas RR (ms)	GCOC		GSCOC		Valor de p*
	Mediana	Desvio Interquartil	Mediana	Desvio Interquartil	
SD – DD	-16,78	564,79	-3,20	258,11	0,76
OT – SD	-466,09	987,46	-197,60	790,94	0,67
SMV - OT	181,63	1328,76	177,26	260,31	0,93
Deltas LF (ms²)					
SD – DD	56,53	223,21	30,43	106,39	0,70
OT – SD	-70,31	271,66	11,00	244,70	0,15
SMV - OT	86,40	313,52	-11,17	100,92	0,11
Deltas HF (ms²)					
SD – DD	-61,78	256,14	-50,06	391,64	0,64
OT – SD	-156,08	353,52	-64,24	311,23	0,67
SMV - OT	109,64	158,59	41,20	148,15	0,09
Deltas LF/HF					
SD – DD	0,35	0,37	0,09	0,26	<0,01
OT – SD	1,38	2,92	0,09	0,58	0,51
SMV - OT	-0,97	3,50	-0,12	0,29	0,26

O delta se estabeleceu como a diferença entre a postura atual e a postura anterior. *Teste bidirecional

1
2
3
4 de Mann-Whitney para amostras independentes. GSCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado;
5 GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; DD = Posição de Decúbito Dorsal; OT =
6 Posição de Ortostase; SD = Posição de Sedestação; SMV = Posição de Sedestação com Manobra de
7 Valsalva.
8
9

10
11
12 Para comparação entre os valores de R-R, LF, HF e razão LF/HF intragrupo
13 nas mudanças de decúbito foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, ou seja, cada uma
14 dessas variáveis foi analisada separadamente em virtude do tempo para se verificar
15 como a mudança de postura interferiu na atividade do sistema nervoso autônomo.
16
17

18 Na comparação intragrupo do GCOC e GSCOC, os valores de R-R, LF, HF e
19 razão LF/HF, comparados nas posições Decúbito Dorsal Vs Sedestação;
20 Sedestação Vs Ortostase e Ortostase Vs Manobra de Valsalva, não demonstraram
21 diferenças estatísticas ($p > 0,05$).
22
23
24
25
26

27 **Tabela 3.** Avaliação intergrupo da VFC de mulheres sedentárias que utilizam ou não Contraceptivos
28 Orais Combinados.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Uso de contraceptivo oral							
Variáveis	GCOC (n=12)			GSCOC (n=18)			Valor de p
	Mediana	q1-q3	IC 95%	Mediana	q1-q3	IC 95%	
Decúbito Dorsal							
R-R (ms)	1817	1064-3494	1050-3535	1893	1084-4310	1147-4035	0,52
LF (ms ²)	650	350-1028	348-1052	993	440-1080	508-1059	0,29
HF (ms ²)	709	488-1028	478-1027	1010	561-1427	619-1358	0,17
LF/HF	0,89	0,78-1,30	0,78-1,31	0,90	0,70-1,00	0,71-0,97	0,35
Sedestação							
R-R (ms)	1773	1051-3525	1036-3692	1697	1041-3944	1085-3748	0,92
LF (ms ²)	669	453-1306	451-1338	935	556-1253	572-1210	0,52
HF (ms ²)	498	268-941	267-957	841	446-1347	482-1201	0,19
LF/HF	1,39	1,02-1,98	1,01-2,01	1,01	0,96-1,10	0,98-1,06	0,04
Ortostase							
R-R (ms)	1005	865-2203	858-2243	1471	880-3392	937-3054	0,42
LF (ms ²)	644	230-1079	220-1095	888	479-1247	526-1159	0,33
HF (ms ²)	263	89-649	86-652	679	366-1001	405-995	0,02
LF/HF	2,41	1,03-6,27	1,04-6,40	1,16	1,03-1,68	1,04-1,31	0,29
Sedestação com Manobra de Valsalva							
R-R (ms)	2256	1033-3284	1026-3299	1738	1090-3437	1145-3062	0,69
LF (ms ²)	850	517-976	502-980	683	431-1177	471-1098	0,85
HF (ms ²)	501	309-887	300-891	691	428-1173	442-1093	0,19
LF/HF	1,45	1,00-2,28	1,00-2,31	1,02	0,99-1,19	1,00-1,18	0,15

#Teste a Posteriori de Dunn; GCOC= Grupo Contraceptivo Oral; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral. HF = High Frequency - variável espectral Alta Frequência; LF = Low Frequency – variável espectral Baixa Frequência; LF/HF = Low Frequency/High Frequency – Baixa Frequência/Alta Frequência: representa um índice de equilíbrio da razão simpático/parassimpático. q1-q3 = intervalo do primeiro quartil a terceiro quartil. IC 95% = Intervalo de Confiança 95%. R-R = distância entre duas ondas R consecutivas.

As medianas e intervalos quartis da razão LF/HF com a mudança de posição podem ser observadas na Figura 1, enquanto as tendências das medianas da razão LF/HF e as medianas da variável HF podem ser observadas na Figura 2.

DISCUSSÃO

A condução desta pesquisa permitiu comparar o comportamento da VFC entre mulheres sedentárias que utilizam e não utilizam COC. Para tanto, foram utilizadas medidas de repouso (Decúbito Dorsal e Sedestação) e medidas de esforço (Ortostase e MV). Basicamente, embora não tenhamos observado diferenças entre as variáveis analisadas e também na principal variável do estudo, Razão LF/HF, podemos inferir que existe uma tendência de que mulheres em uso de COC apresentem maior atividade simpática e retirada parassimpática durante medidas de esforço e menor atividade parassimpática em repouso. Essa tendência pode ser melhor observada principalmente na Figura 2.

A hipótese sugerida neste estudo, se baseia em achados que podem ser observados desde a seleção da amostra. A inclusão de critérios de exclusão mais rígidos e a homogeneidade da amostra (Tabela 1) são fatores importantes. Critérios que sabidamente poderiam aumentar a atividade simpática foram minimizados. Por exemplo, com base em estudos observacionais realizados previamente por nosso grupo, nos quais visualizamos que mulheres em uso de COC tem maior prevalência de dislipidemias subclínicas^{2,3} e consequente inflamação subclínica⁴, resolvemos incluir como critério de exclusão valores de triglicérides, de LDL e HDL fora dos valores de referência da normalidade. Sabemos que a alteração dessas variáveis, bem como outras incluídas nos critérios de exclusão deste estudo, como presença de hiperglicemia, síndrome do ovário policístico e utilização de hormônios, podem elevar a inflamação subclínica. A elevação da inflamação subclínica, por sua vez, aumenta a atividade simpática. Essa decisão, aumentou a validade interna do trabalho e a segurança nos resultados observados, que nos levam a pensar mais puramente na associação entre o uso de COC e o balanço simpátovagal.

Ainda nesse sentido, embora tenhamos encontrado diferença pela Razão LF/HF somente em sedestação (Tabela 3), a observação da linha de tendência da Figura 2(A), nos mostra algo diferente. Ao analisa-la, observamos que ambos os grupos partem basicamente do mesmo valor da mediana (Decúbito Dorsal), no entanto, a linha de tendência da Razão LF/HF ao longo das mudanças posturais, do GCOC, se afasta claramente da linha de tendência do GSCOC. A elevação da atividade simpática no GCOC, fica mais evidente na primeira posição de esforço (Ortostase). Mesmo a VFC tendo se comportado de forma semelhante em ambos os

1
2
3
4 grupos durante as diferentes posturas, é possível observar nitidamente maior
5 magnitude de elevação da atividade simpática no GCOC.
6

7
8 Reforçando esse balanço simpátovagal desfavorável do GCOC, está a análise
9 do comportamento do Índice HF. Nesse caso, ao observar a Figura 2(B) podemos
10 destacar que tanto a mediana de repouso (Decúbito Dorsal) quanto a mediana nas
11 demais posturas adotadas no teste, foi menor no GCOC. Mesmo sendo detectada
12 diferença somente em Ortostase (Tabela 3), o acompanhamento da linha de
13 tendência da Figura 2(B), nos induz a admitir a hipótese de que a atividade
14 parassimpática de repouso e em esforço é menor em mulheres que fazem uso de
15 COC. Em suma, com base nessa análise, podemos aventar a ideia de que embora
16 tenhamos atingido a suficiência amostral, o tamanho reduzido da amostra pode ter
17 nos levado a cometer o erro estatístico do Tipo II. Essas inferências são reforçadas
18 na contemplação dos Box-Plots da Figura 1.
19

20
21 Apesar de acabarmos de expor um pensamento subjetivo, que merece uma
22 reflexão crítica dos leitores, e de nosso delineamento pesquisa não poder gerar
23 relação de causalidade perfeita, alguns estudos corroboram com nossa ideia.
24

25
26 A depressão vem sendo associada a um padrão pró-inflamatório gerado pela
27 elevação da atividade simpática e rebaixamento parassimpático. Recentemente um
28 estudo de coorte¹¹ publicada no JAMA relatou que o uso de COC por adolescentes
29 esteve relacionado a maiores sintomas de depressão. Coadunando com estes
30 resultados, a pesquisa de Anderl et al.¹², realizada nos Estados Unidos, verificou
31 relação positiva entre o uso de COC e depressão na idade adulta, principalmente
32 quando o uso esteve presente na adolescência, sendo sugerida como principal fase
33 de atenção ao uso do fármaco. A ligação entre os pontos citados advém da
34 interação entre a hiperativação simpática com a liberação de substâncias pró-
35 inflamatórias como a Interleucina 1 e Fator de Necrose Tumoral alfa, bem como a
36 diminuição na liberação de Interleucina-10, substância anti-inflamatória mediada pela
37 atividade parassimpática.¹³
38

39
40 Finalmente, se estivermos no sentido correto de pensamento, uma pergunta
41 deve ser feita e respondida: Quais as implicações clínicas da maior atividade
42 simpática e menor atividade parassimpática em mulheres que utilizam COC?
43

44
45 Valores aumentados da razão LF/HF durante o repouso são preditores de pior
46 condição cardiovascular. O estudo de coorte realizado por Kubota et al.¹⁴ verificou
47 em população de 4 comunidades americanas, que a VFC é inversamente
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
relacionada ao risco de doenças cardiovasculares e se intensificam com a elevação da idade, independente do sexo. Além disso, a metanálise de estudos de coorte publicada em 2020 por Fang et al.¹⁵ integrou os resultados de 28 estudos com um total de 3.094 pessoas, demonstrando que a diminuição da VFC está intimamente relacionada ao aumento do risco de morte, sejam por causas diversas, ou ligadas ao sistema cardiovascular sendo, esta última 46% maior em pessoas com VFC diminuída.

16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
Como dito anteriormente, o índice HF, cujo aumento está relacionado a maior proteção cardiovascular, também esteve deprimido para o GCOC durante a ortostase. Este marcador específico para atividade vagal serve de alerta para a manutenção da homeostase corporal pela ótica inflamatória. Uma atividade parassimpática diminuída pode afetar o controle da atividade imunológica pela inibição da via anti-inflamatória colinérgica. O sistema de controle colinérgico atua através do nervo vago sobre o baço, inibindo liberação do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α). Uma falha nesse sistema pode resultar em aumento da atividade inflamatória que reforçam o aumento da atividade simpática gerando um ciclo de retroalimentação positiva.^{16,17}

35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
A VFC também vem sendo inversamente relacionada à incidência da doença arterial coronariana e este evento pode estar atrelado as mudanças do equilíbrio inflamatório sistêmico, cuja resposta pode ser a lesão do endotélio, um ponto inicial para a doença aterosclerótica⁶⁵. Neste sentido, a pesquisa de Smirnova et al.¹⁸ também já demonstrou que o que a disfunção do endotélio está relacionada com os menores níveis de VFC.

45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
Outros aspectos como o risco de morte súbita e fibrilação atrial também são contemplados como possíveis desfechos dos valores deprimidos da VFC⁶. Em suma, estas considerações reforçam a necessidade dos profissionais de saúde que militam com essa população estarem atentos para o maior risco de desenvolvimento de DCV a médio e longo prazo nesse grupo, mesmo na ausência de outras características que favoreçam a instalação das DCV.

55 56 57 **Limitações do Estudo**

58
59
60
Uma possível limitação deste trabalho é a ausência de uma avaliação e comparação do nível de estresse entre as amostras dos dois grupos envolvidos. O estresse pode ser considerado como uma condição tal qual o sistema simpático está

1
2
3
4 superativado e resulta em comprometimentos de domínios psicológicos, físicos e do
5 comportamento do sujeito, ou mesmo, como eventos que podem atrapalhar a
6 homeostase corporal^{19,20}.
7
8
9

10 11 **CONCLUSÃO**

12 Podemos concluir que embora não tenhamos encontrado diferenças
13 estatísticas entre a Variabilidade da Frequência Cardíaca, em todas as medidas de
14 repouso e de esforço, a análise de tendência dos dados nos levam a aventar a
15 hipótese de que mulheres que utilizam contraceptivo oral combinado tem maior
16 atividade simpática e menor atividade parassimpática em repouso e em esforço
17 quando comparadas as suas congêneres sem uso de contraceptivo oral combinado.
18
19
20
21
22
23
24

25 **REFERÊNCIAS**

- 26
27 1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population
28 Division (2019). Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet
29 (ST/ESA/SER.A/435).
30
31 2. Suprimido.
32
33 3. Suprimido.
34
35 4. Suprimido.
36
37 5. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and
38 Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
39
40 6. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR et al.
41 Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*.
42 2017;69(3):291-299.
43
44 7. Hillebrand S, Gast K.B, de Mutsert R, Jukema JW, Middeldorp S, Rosendaal
45 FR, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without
46 known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression.
47 *Europace* 2013;15:742–749. <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>.
48
49 8. Marães VRFS, Santos MDB, Catai AM, Moraes FR, Oliveira L, Gallo Júnior L,
50 et al. Modulação do sistema nervoso autonômico na resposta da frequência cardíaca
51 em repouso e à manobra de valsalva com o incremento da idade. *Rev. bras. fisioter*.
52 2004;8(2):97-103.
53
54 9. Zuttin RS, Moreno MA, César MC, Martins LEB, Catai AM, Silva E. Avaliação
55 da modulação autonômica da frequência cardíaca nas posturas supina e sentada de
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- homens jovens sedentários. *Rev. Bras. Fisioter.* [Internet]. 2008;12(1):7-12. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552008000100003>
10. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rer Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.
11. Wit AE, Booij SH, Giltay EJ, Joffe H, Schoevers RA, Oldehinkel AJ. Association of use of oral contraceptives with depressive symptoms among adolescents and young women. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(1):52–59. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2838>
12. Anderl C, Li G, Chen FS. Oral contraceptive use in adolescence predicts lasting vulnerability to depression in adulthood. 2020;61(2):148-156. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13115>
13. Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):665-73. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208113006>
14. Kubota Y, Chen LY, Whitsel EA, Folsom AR. Heart rate variability and lifetime risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol.* 2017;27(10):619-625.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.08.024>.
15. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Biol Res Nurs.* 2020;22(1):45-56. <https://doi.org/10.1177/1099800419877442>.
16. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci.* 2014;182:65-9. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.12.007>
17. Karakas M, Haase T, Zeller T. Linking the sympathetic nervous system to the inflammasome: towards new therapeutics for atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2018;39(1):70-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx374>.
18. Smirnova EN, Loran EA, Shulkina SG, Podtaev SY, Trushin MV. Endothelial dysfunction and reduced heart rate variability in patients with metabolic syndrome. *Italian Journal of Medicine.* 2018;12:51-56. <https://doi.org/10.4081/ijtm.2018.847>
19. Worthen M, Cash E. Stress Management. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

20. Chinnaiyan KM. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. Curr Opin Cardiol. 2019;34(5):531-535. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000649>

For Review Only

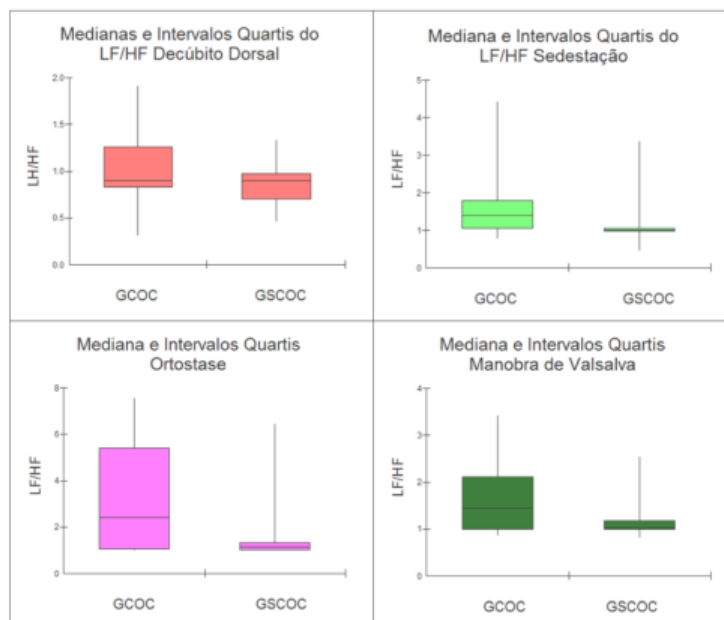


Figura 1 – Mediana e intervalos interquartis em diferentes posições para a razão LF/HF.

LF/HF: Low Frequency/High Frequency (Baixa Frequência/Alta Frequência) – representa um índice de equilíbrio da razão entre o sistema nervoso simpático/parassimpático. GCOC = Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC = Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

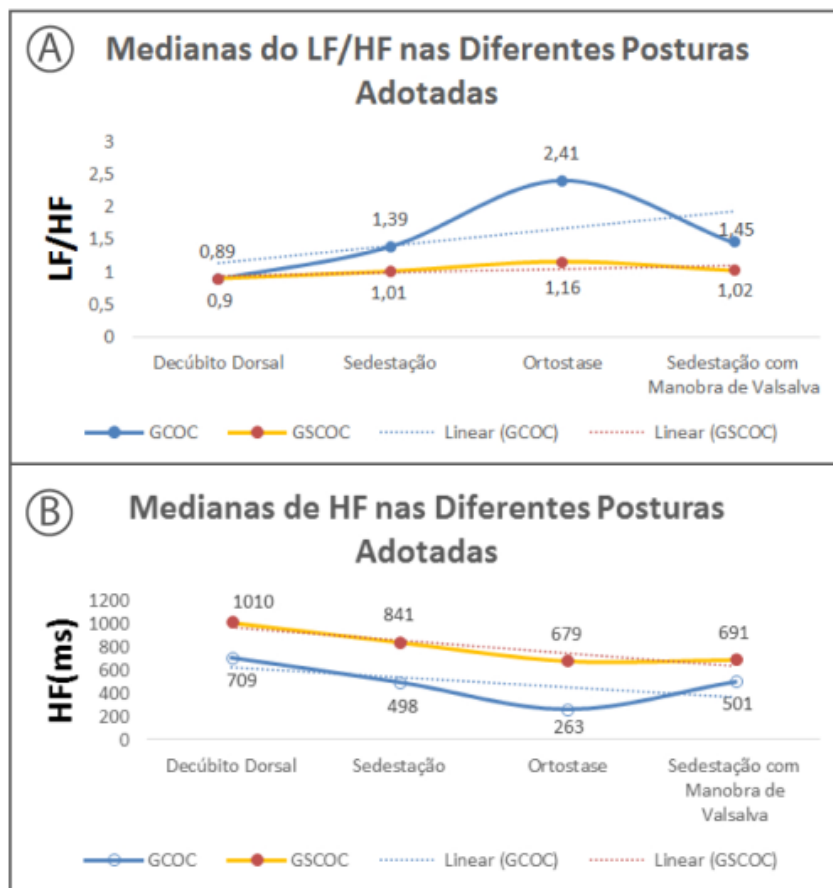


Figura 2. Comportamento das medianas dos Grupos com (GCOC) e Sem uso do Contraceptivo Oral Combinado (GSCOC) para a razão LF/HF (A) e HF (B) nas diferentes posturas.

LF/HF = Low Frequency/High Frequency - Baixa Frequência/Alta Frequência: representa um índice de equilíbrio da razão simpático/parassimpático. HF = High Frequency - Alta Frequência: representa atividade parassimpática.

334x352mm (72 x 72 DPI)

Anexo 5 - Produção Científica Durante o Período do Doutorado não Vinculada à Tese



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC no 1.727, de 13 de junho de 2002.
Curso de Fisioterapia
Autorização Portaria do MEC Nº 126 de 19/02/2008

DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO EM BANCA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO – FISIOTERAPIA

A diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia, declara para os devidos fins, que o(a) professor(a) WAGNER SANTOS ARAUJO, participou como ORIENTADOR das bancas de defesa das monografias do Curso de Fisioterapia no ano de 2017A

1. Data: 20/06/2017 às 20hs

Discente: Jaimo Souza Araujo

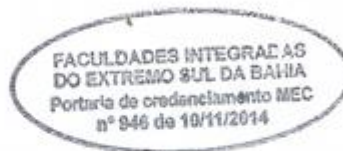
Tema: VARIABILIDADE DA FREQUENCIA CARDIACA NO EXERCICIO AERÓBICO – REVISÃO SISTEMÁTICA.

Avaliadores: Fred Habib Almeida e Ariane Dorea Santos

João Paulo Alves do Couto
Coord. do Curso de Fisioterapia
CREFITO 65813/F
Dr. João Paulo Alves do Couto
Coordenação do Curso



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014



DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 04/12/2017

Acadêmico: Danielle Bastos De Souza

Tema: Recursos Fisioterapêuticos Utilizados No Tratamento Pós-Operatório De Abdominoplastia

Examinador 01: Danilo Cruz

Examinador 02: Henika Priscila Lima Silva

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 04 de dezembro de 2017.


 João Paulo Alves de Couto
 Coordenador do Curso de Fisioterapia
 Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

FACULDADES INTEGRADAS
DO EXTREMO SUL DA BAHIA
Portaria de credenciamento MEC
nº 946 de 10/11/2014

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 04/12/2017

Acadêmico: Marina Soares dos Santos

Tema: O Olhar Dos Profissionais De Saúde Para O Cuidador Familiar: Uma Revisão Da Literatura

Examinador 01: Anne Gabriele Lima Souza

Examinador 02: Danielle Vieira Sacramento

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 04 de dezembro de 2017.

João Paulo Alves do Couto
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia

João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

FACULDADES INTEGRADAS
DO EXTREMO SUL DA BAHIA
Portaria de credenciamento MEC
nº 946 de 10/11/2014

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 04/12/2017

Acadêmico: Caroline Silva Prates

Tema: Conhecimento dos Fisioterapeutas de Eunápolis-Ba no Cuidado do Paciente Oncológico

Examinador 01: Nilson Marques S. Junior

Examinador 02: Severo Conopca Junior

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 04 de dezembro de 2017.

João Paulo Soares do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia
Faculdade Integradas do Extremo Sul da Bahia



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

FACULDADES INTEGRADAS
DO EXTREMO SUL DA BAHIA
Portaria de credenciamento MEC
nº 946 de 10/11/2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 05/12/2017

Acadêmico: Martins Ramos de Oliveira Neto

Tema: Intervenções Fisioterapêuticas em Pacientes com Incontinência Urinária Pós Prostatectomia Radical: Uma Revisão Sistemática

Examinador 01: Raiana Viana

Examinador 02: Nadila do Nascimento Negrelli

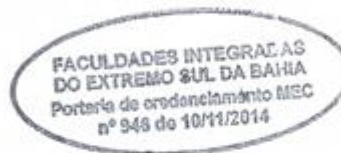
Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 05 de dezembro de 2017.

João Paulo Alves dos Santos
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014



DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 05/12/2017

Acadêmico: Rízia Natíelle Santos Oliveira

Tema: Tratamentos Fisioterapêuticos Em Pacientes Com Linfedema No Pós-Operatório De Mastectomia Por Câncer De Mama: Uma Revisão De Literatura

Examinador 01: Raiana Viana

Examinador 02: Nadila do Nascimento Negrelli

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 05 de dezembro de 2017.

João Paulo Alves do Couto
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia

João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia

BR 367 Km 14 - Rodovia Eunápolis/Porto Seguro - Telefone (73) 32814342 Telefax (73) 32811477
Caixa Postal 239 / CEP. 45820-000 EUNÁPOLIS - BA
www.unesulbahia.com.br - secret@unece.br



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014



DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 06/12/2017

Acadêmico: Maycon Santos de Carvalho

Tema: A Importância da Intervenção Fisioterapêutica em Pacientes Portadores de Lúpus Eritomatoso Sistêmico (LES)

Examinador 01: João Paulo Alves do Couto

Examinador 02: Luciano Pereira de Oliveira

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 06 de dezembro de 2017.

João Paulo Alves do Couto
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia

BR 367 Km 14 - Rodovia Eunápolis/Porto Seguro - Telefone (73) 32814342 Telefax (73) 32811477
Caixa Postal 239 - CEP: 45820-000 EUNÁPOLIS - BA
www.unesulbahia.com.br - secret@unece.br



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014



DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 06/12/2017

Acadêmico: Pâmela Santos Brito

Tema: Estudo Dos Parâmetros Da Estimulação Diafragmática Elétrica Transcutânea Em Adultos Com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Examinador 01: Severo Conopca Junior

Examinador 02: Fred Habib Almeida

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 06 de dezembro de 2017.

João Paulo Alves do Couto
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia



Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 03/12/2018

Acadêmico: Helyton Ulisses Martins Metzker

Tema: Conhecimento de professores quanto à necessidade da inserção da fisioterapia na educação inclusiva para alunos especiais

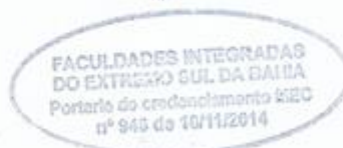
Examinador 01: Angela Lemos de Oliveira

Examinador 02: Victor Albertassi Vailant

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 03 de dezembro de 2018.

João Paulo Alves do Couto
CREFITO 45873-F
Coord. do Curso de Fisioterapia
João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia





Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 03/12/2018

Acadêmico: Jennifer Santos Nadier

Tema: Cinesioterapia nos cuidados paliativos em pacientes oncológicos: uma revisão bibliográfica

Examinador 01: Fred Habib

Examinador 02: Danillo Santos Cruz

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 03 de dezembro de 2018.

João Paulo Alves do Couto
CREFITO 68873-F
Coord. do Curso de Fisioterapia
João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia





Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 03/12/2018

Acadêmico: Marina Souza Farias

Tema: Acessibilidade em Escolares com Deficiência Física no Ensino Fundamental: Revisão Sistemática

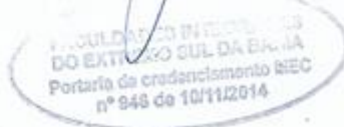
Examinador 01: Ângela Lemos de Oliveira

Examinador 02: Monica Maria Souza Ribeiro

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 03 de dezembro de 2018.

João Paulo Alves do Couto
CREFITO 65678-F
Coord. do Curso de Fisioterapia
~~João Paulo Alves do Couto~~
Coordenador do Curso de Fisioterapia





Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 05/12/2018

Acadêmico: Caroline Oliveira Messias

Tema: Alterações Fisiológicas Dermatológicas mais Frequentes em Gestantes em uma Unidade Básica de Saúde

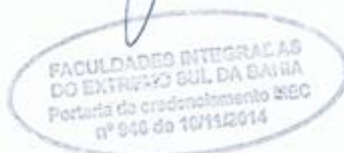
Examinador 01: Nadila do Nascimento Negrelli

Examinador 02: Victor Albertassi Vailant

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 05 de dezembro de 2018.

João Paulo Alves do Couto
CREFITO 65873-F
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia





Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 05/12/2018

Acadêmico: Yakinne de Araújo Sousa Ramos

Tema: A atuação do fisioterapeuta no tratamento da incontinência urinária de esforço em mulheres de meia-idade

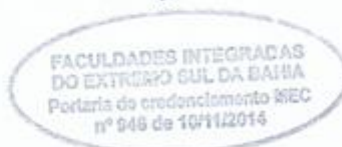
Examinador 01: Henika Priscila Lima Silva

Examinador 02: Nadila do Nascimento Negrelli

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 05 de dezembro de 2018.

João Paulo Alves do Couto
CREFITO 45873-F
Coord. do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
João Paulo Alves do Couto
Coordenador do Curso de Fisioterapia





Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Portaria do MEC nº 946 de 10 de novembro de 2014

DECLARAÇÃO

A Diretoria das Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia, por intermédio da Coordenação do Curso de Fisioterapia declara, para os fins que fizerem necessários, que o Professor Mestre WAGNER SANTOS ARAUJO, docente desta Instituição de Ensino Superior, participou na condição de orientador das bancas de apresentação de Trabalho de Conclusão de Curso do discente abaixo:

Data: 05/12/2018

Acadêmico: Luanda Sibery Cipriano de Martins

Tema: Benefícios da Radiofrequência no Rejuvenescimento Intimo Feminino (revisão de literatura)

Examinador 01: Henika Priscila Lima Silva

Examinador 02: Nadila do Nascimento Negrelli

Por ser a expressão da verdade firmo a presente.

Eunápolis, BA, 05 de dezembro de 2018.

João Paulo Alves do Couto
CREFITO 65873-F
Coordenador do Curso de Fisioterapia
Faculdades Integradas do Extremo Sul da Bahia
Coordenador do Curso de Fisioterapia

FACULDADES INTEGRADAS DO EXTREMO SUL DA BAHIA
Portaria de credenciamento MEC nº 946 de 10/11/2014